

**TUTKIMUKSIA HIILI-
HYDRAATTIAINEENVAIHDUNNASTA
ALLERGISISSA SAIRAUKSISSA**

OSSI PETTAY

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

HELSINKI 1951

LAUTTASAAREN ALLERGIASAIRAALASTA; YLILÄÄKÄRI
TRI Z. ERIKSSON-LIHR

TUTKIMUKSIA HIILIHYDRAATTI-
AINEENVAIHDUNNASTA
ALLERGISISSA SAIRAUKSISSA

OSSI PETTAY

ESITETÄÄN HELSINGIN YLIOPISTON
LÄÄKETIETEELLISEN TIEDEKUNNAN SUOSTUMUKSELLA
JULKISESTI TARKASTETTAVAKSI PIENESSÄ JUHLASALISSA
JOULUKUUN 5 PÄIVÄNÄ 1951 KLO 10

HELSINKI 1951

HELSINKI 1951
MERCATORIN KIRJAPAINO

SISÄLLYSLUETTELO:

Alkulause	5
Johdanto	7
VERENSOKERIN REGULATIO	11
Yleistä	11
Pankreas	13
Lisämunuaiskuori	15
Lisämunuaisydin	17
Kilpirauhanen	18
Hypofyysin etulohko	19
OMAT TUTKIMUKSET	22
Potilasmateriaali	22
Verensokeriarvot paaston jälkeen	23
Glukoosikaksoisrasituskokeet	28
Adrenaliinirasituskokeet	38
Insuliinirasituskokeet	42
Yhteenvedo kaikista kokeista	53
Tulosten tarkastelua	55
Taulukot	57
Englanninkielinen referaatti	67
Kirjallisuusluettelo	74

ALKULAUSE

Seuraavassa esitettävä työ on osa suuremmasta kokonaisuudesta, jota vuoden 1949 keväästä lähtien on n.s. »team workina» tri Zaida Eriksson-Lihrin johdolla tehty Lauttasaaren Allergiasairaalassa Helsingissä.

Olen Tri Eriksson-Lihrille suuressa kiitollisuuden velassa paitsi siitä, että hän antoi minulle työni aiheen ja suurella tarmolla sitä ohjasi, myös siitä, että hän teki työn käytännöllisen suorittamisen mahdolliseksi.

Myös olen kiitollisuuden velassa prof. C-E. Räihälle, joka aina avuliaana on monin arvokkain neuvoin auttanut työtäni.

Samoin tahdon lausua kiitokseni Allergiasairaalan laboratoriohenkilökunnalle, nti Ebba Lindgrenille, nti Ethel Warmalle ja rva Eija Juseliukselle, jotka ovat suorittaneet laboratoriotyöt.

Työn julkaisemisen on rahallisesti tehnyt mahdolliseksi Suomalainen Lääkäriseura Duodecimiltä saamani 100,000 Smk:n suuruinen apuraha, josta myös tässä pyydän saada kiittää.

Helsingissä, heinäkuun 21. p:nä 1951.

Ossi Pettay.

JOHDANTO

Allergisten tautien perusetiologia on vielä täysin tuntematon. Siitä johtuu, että ei ole voitu päästä yksimielisyyteen allergia-käsitteen määrittelystäkään.

Sanan allergia toi lääketieteeseen alkaan v. PIRQUET v. 1906. Hänen alkuperäisen määrittelynsä mukaan allergia tarkoitti elollisen tai elottoman aineen kanssa kosketukseen joutumisen aiheuttamaa elimistön reaktiotavan muutosta elimistön joutuessa uudelleen saman ärsykkeen kohteeksi. Näin laajasti ei allergiaa enää käsitetä. Esimerkiksi immunitetin syntymistä jotain taudinaiheuttajaa kohtaan ei enää pidetä allergisena tapahtumana.

Vuonna 1929 DOERR esitti neljä vaatimusta, jotka tautitilan tai reaktion tulee täyttää ennenkuin sitä voidaan pitää allergisena.

Ensinnäkin tilan tulee selvästi erota normaalista.

Toiseksi yliherkkyyden tulee olla spesiifinen. Se voi olla mono- tai polyvalentti, mutta esimerkiksi monen astmaatikon reagointia kaikille hajuille, mikä on epäspesiifistä, Doerr pitää eräänä astman ei-allergisena oireena.

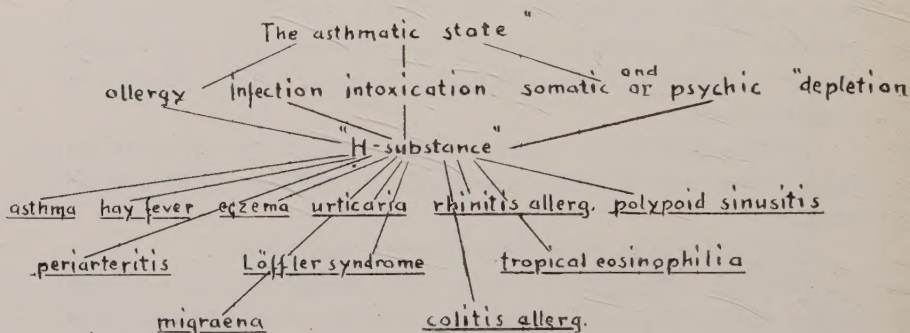
Kolmanneksi oireitten tulee erota kvaliteetiltaan saman aineen normaalihenkilöille aiheuttamista. Täten Doerr siis sulkee idiosynkrasian pois allergian piiristä.

Neljänneksi Doerr vaatii, että on voitava osoittaa spesiiifisten allergisten vasta-aineiden olemassaolo.

Teoreettisesti katsoen näin olisi tarkkaan määritelty allergia-käsite ja päästy vallitsevasta nimityksekaannuksesta. Valitettavasti asia käytännössä ei ole osoittautunut näin yksinkertaisesti ratkaistavaksi. Ensinnäkin keinomme allergisten vasta-aineiden osoittamiseksi ovat kovin vajavaiset, joten neljättä kohtaa on käytännössä usein mahdoton täyttää. Toiseksi »antigen-anti-

body» reaktion vaatiminen ehdoksi, jotta tautia voitaisiin sanoa allergiseksi, sopii huonosti yhteen klinisen kokemuksen kanssa. Monet tutkijat ovat voineet osoittaa, että on esim. psykogeenisellä pohjalla syntyviä astma- ja nuhatapauksia, joissa on erittäin vaikea käsittää »antigen-antibody» reaktiolla olevan mitään osuutta. Sama koskee mekaanisella pohjalla syntyvää urticariaa. Ja kuitenkin näitten ja »antigen-antibody» reaktion pohjalla syntyvien tapausten taudinkuvat ovat täsmälleen samanlaiset.

Monella muullakin lääketieteen alalla on viime aikoina huomattu, että saman oireen tai oireyhtymän voi synnyttää usea eri etiologia, t.s. kehomme voi reagoida samoin puolustustoimenpitein erilaatuisille ärsykkeille. On mielestäni erittäin mahdollista, että allergisten tautien suhteen on juuri näin. Rackemann onkin äskettäin esittänyt käsityksensä allergian etiologiasta seuraavan kaavakuvan muodossa (1).



Tällä hän tarkoittaa, että allergisen disposition omaavassa henkilössä joko »antigen-antibody» reaktio (allergia suppeassa mielessä) tai infektio j.n.e. voi vapauttamalla tai synnyttämällä »H-substanssia», histaamiinia ja muita tuntemattomia aineita aiheuttaa allergisia oireita.

Allergian etiologiaa voidaan perustellusti ryhtyä hakemaan ainakin viittä eri tietä:

- 1) Tutkimalla »allergen-antibody» reaktiota.
- 2) Tutkimalla psykogeenisten tekijäin suhdetta allergiaan.
- 3) Perinnöllisyystutkimuksen kautta. On varmaa, että allergia periytyy, vaikkakin tarkemmat periytymislait ovat tuntemattomia.

4) Tutkimalla vegetatiivisen hermoston osuutta. Vegetatiivisen hermoston vagusvoittoisuutta on usein otaksuttu allergian etiologiaksi.

5) Tutkimalla sisäeritteisten rauhasen osuutta, minkä tutkimuksen piiriin seuraavassa esitettävä työ kuuluu.

Monet huomiot viittaavat siihen, että hypofyyisin etulohkolisämunuaiskuori-systeemin relatiivisella insuffisienssilla mahdollisesti on osuutta allergiassa:

1. Eläinkokeissa tehdyt huomiot:

Lisämunuaisen poisto tekee eläimen herkemmäksi histamiinille, kun taas lisämunuaiskuoren steroideilla voidaan estää anafylaktisen šokin synty.

2. Laboratoriokokeissa tehdyt huomiot:

Seuraavat erikoisuudet ovat yhteisiä allergisille tiloille ja lisämunuais-insuffisienssille:

a) Runsas eosinofiilien solujen määrä veressä. Tosin eosinofilia on allergikoilla tavallisesti voimakkaampi kuin Morbus Addisoni-potilailla, joten se ei voi johtua ainakaan samanlaisesta lisämunuais-insuffisienssista.

b) Veren kuvassa on molemmille yhteistä vielä relatiivinen lymfocytoosi (2).

c) Kirjallisuuden mukaan molemmille on tyypillistä taipumus hypoglykemiaan.

d) Samoin taipumus alilämpöisyyteen on yhteistä (3).

3. Kliiniset huomiot:

a) Sekä lisämunuais-insuffisienssia sairastavilla että allergikoilla on selvä taipumus hypotoniaan.

b) Allergiafrekvenssillä ja ikäkauteen liittyvällä lisämunuaiskuoren fysiologisella aktiviteetilla on selvä kääntäen verrannollinen suhde. Hyvin suuri osa allergisia tauteja alkaa viiden ensimmäisen ikävuoden aikana, jolloin lisämunuaiskuoren toiminta on vielä vajaata. Puberteetin aikana taas, jolloin lisämunuaiskuoren toiminta voimistuu, allergisilla taudeilla on selvä paranemistendenssi. Kolmas kombinatio on raskaus, jol-

loin samoin kuin puberteetissa lisämunuaiskuori lisää toimintaansa. Arnoldssonin tekemän tilaston mukaan astmaatikoista parani graviditeetin aikana 60 %, paremmaksi tuli 15 %. 20 %:lla tauti säilyi entisellään ja 5 %:lla se vaikeutui (4).

c) Voidaan jo pitää todistettuna, että infektio yksinäänkin voi esiinsaattaa allergisen reaktion. Useimmiten lienee tällöin kyseessä todella »antigen-antibody» reaktio. Toisaalta infektio pahentaa jo ennestään olemassaolevaa allergiaa. Varsinkin kroonisen infektion tiedetään väsyttävän lisämunuaiskuorta, joten tämäkin puhuu lisämunuaiskuoren osuuden puolesta.

Erikoista tässä infektion ja allergian suhteessa on, että voi-makas, akuutti infektio, joka nostaa selvän kuumeen, tämän kuumeen aikana vaikuttaa parantavasti allergiaan. Allergia pahenee vasta reparativovaiheessa, jolloin lisämunuaiskuoren hyperaktiiviteetti muuttuu lepo- ja väsymysvaiheeksi. Krooninen, piilevä infektio taas, joka ilmeisesti ei jaksa ärsyttää lisämunuaiskuorta puolustusaktiiviteettiin, pahentaa allergiaa alusta alkaen.

d) Uusimman osan kliinisistä huomioista muodostavat kokeet ACTH:lla ja Cortisonella. Kaikki, joilla on ollut mahdollisuus käyttää näitä aineita, ovat saaneet hyviä, joskin ohimeneviä tuloksia. Niitten terapeuttisesta tehosta eri allergiamuodoissa ei lienekään mitään epäilyä.

Toisaalta lisämunuaiskuoren insuffisienssi ei ilmeisesti yksinään riittää tuomaan allergista tautia esiin, koska Morbus Addisoni-potilailla ei ainakaan säännönmukaisesti sellaista esiinny.

Kun Lauttasaaren allergiasairaalassa alettiin »team-workina» tutkia lisämunuaiskuoren mahdollista osuutta allergiassa, lan-kesi minun osalleni hiilihydraattiaineenvaihdunnan tutkiminen. Olen tässä tarkoituksessa suorittanut eri allergisia tauteja sairastavilla potilailla glukosikaksoisrasitus- (GKRR), adrenaliinirasitus- (ARK) ja insuliinirasitus- (IRK) kokeita.

VERENSOKERIN REGULATIO

Kehomme kolmen suuren rakennusaineryhmän tehtävät ovat suurin piirtein määritellen seuraavat: proteiinit muodostavat solukkojemme rungon ja käyttökoneiston, entsyymit. Rasvat muodostavat tilavuuteensa katsoen mahdollisimman edullisen energiavaraston. Hiilihydraatit toimivat polttoaineena. Ei ole täyttä varmuutta siitä, pystyykö kehomme käyttämään proteiineja tai rasvaa energialähteenä muuttamatta niitä ensin hiilihydraateiksi tai näitten joksikin hajaantumistulokseksi.

Kehomme pystyy laajoissa rajoissa sopeuttamaan hiilihydraattien (HH) käyttötavan tarpeen ja tarjonnan vaatimusten mukaan. Jos HH:ja on tarjolla ylimäärin, ne varastoidaan, jos vallitsee HH-puute, kehomme pystyy proteiineista ja rasvasta muodostamaan glukoosia. Tätä viimeksimainittua toimintaa kutsutaan glykoneogeneesiksi.

Tiedämme varsin vähän niistä monimutkaisista, pääasiallisesti entsyymaattisista toiminnoista ja niiden reguloinnista, jotka kulloinkin määräävät eri reaktioketjujen kulkusuunnan ja siten HH:n käyttötavan.

Veren sokeripitoisuuden säännöstelystä sensijaan tiedämme melkoisesti enemmän. Kehomme pyrkii pitämään veren sokeripitoisuuden jatkuvasti samansuuruisena, ilmeisesti optimaalisena kehon toiminnoille, riippumatta ravinnon HH-pitoisuudesta ja HH:n kulutuksen määrästä kehossa.

Valtaosan tästä jokahetkisestä työstä suorittaa maksa. SOSKIN et al. (5) ovat voineet todeta, että maksa miltei momentaanisesti verensokerin (vs) noustessa lopettaa siihenastisen glukoosinerityksensä ja alkaa sensijaan varastoida sitä. Vs:n jälleen laskiessa maksa alkaa vähitellen taas erittää glukoosia. BONDY et al. (6) ovat todenneet, että paaston aikana n. 70 % koko kehon kaloriatarpeesta tyydytetään maksan glukoosinerityksen avulla. Tästä he laskevat n. 7 %:n muodostuneen glykoneogeneesin kautta.

Muilla kudoksilla ei levossa ole lainkaan tähän verrattavaa merkitystä. Hyperglykemian aikana veren sokeripitoisuus kuitenkin diffusion kautta vähitellen tasoittuu koko extracellulaärinesteessä alentaen siten jonkin verran vs:n tasoa. Tämän passiivisen vaikutuksen lisäksi tapahtuu varsinkin lihaksissa myös aktiivista veren glukoosin varastoitumista glykogeeniksi. Tämän varastoitumisen määrä on suoraan verrannollinen veren sokeripitoisuuteen (7).

Varsinaiseen vs:n regulatioon maksan ulkopuoliset kudokset eivät kuitenkaan osallistu.

Maksa siis suorittaa työn, mutta tason, jolla se vs:a pitää, määrää vallitseva endokriinisten eritteiden keskinäinen tasapaino. Maksa pystyy tosin luultavasti toimimaan melko tehokkaasti vs:n tasaajana ilman hormonien apuakin, mutta vs:n taso muuttuu tällöin. Esimerkiksi n.s. »Houssay-koiralla», jolta sekä hypofyyysi että pankreas on poistettu, maksa kuitenkin pystyy jokseenkin normaalissa ajassa tasaamaan sokerirasituskokeen aiheuttaman vs:n nousun, mutta taso, jolla maksa vs:a pitää, on normaalia paljon korkeampi (8).

Toisaalta veren sokeripitoisuus vuorostaan vaikuttaa eri sisäeriterauhasten toimintaan, joten tasapainotilan hakeminen ja ylläpitäminen on maksan ja eri sisäeriterauhasten keskinäisen vuorovaikutuksen tulos.

Muistiohjeena ja kyseeseen tulevien eri tekijöiden vaikutusmekanismin selventämiseksi voi maksan työtavan suhteen käyttää seuraavaa, yksinkertaistettua, hypoteettista sääntöä: Maksa ei voi yhtäaikaa täydellä teholla käyttää kaikkia entsyymisysteemejään. Jos sen esimerkiksi on pakko suorittaa runsaasti glykoneogeneesiä tai vastustaa infektiota, sen glukoosinsitomiskyky on huono tai vie ainakin tavallista pitemmän ajan ennenkuin se ehtii muuttaa työtapansa. Jos se taas runsaasti HH:a sisältävällä ruokavaliolla on »totutettu» sitomaan glukoosia se on uuden sokeriannoksen tullessa nopeasti valmis sitomaan siitä tarvittavan osan. Tämä kuitenkin edellyttää, että maksan entsyymisysteemit ovat normaalin työkykyiset ja ettei sen varastotila ole jo ennestään täynnä.

Koetan seuraavassa antaa lyhyen yleiskuvan vs:n regulatioon osallistuvien eri sisäeritteitten vaikutustavasta.

PANKREAS

Insuliininerityksen regulatio.

Pankreas erittää todennäköisesti jatkuvasti pieniä määriä insuliinia päätellen siitä, että vs. alkaa nousta välittömästi pankreaksen poiston jälkeen. Myös on todettu, että sama basaalin insuliinineritys riittää antamaan täysin normaalin sokerirasituskäyrän (9). Kuitenkin on ilmeistä, että vs:n nousu ärsyttää pankreasta erittämään runsaammin insuliinia (10). Korkean vs:n vaikutus pankreaksen insuliinineritykseen on pääasiallisesti välitöntä, mutta osittain myös vagushermon kautta tapahtuvaa (11). Vagushermon merkitys ainakin lepotilassa lie-
nee melko pieni, mutta esimerkiksi anoxia aiheuttaa lisäänty-
nyttä insuliinin erityystä vaguksen välityksellä. Tosin insuliini-
vaikutus peittyy täysin, koska anoxia aiheuttaa sympaticus-
ärsytyksen kautta myös adrenaliinineritystä ja täten hyper-
glykemiaa. Mutta jos lisämunuaisytimet denervoidaan ja siten
estetään adrenaliinineritys, seuraa insuliininerityksen aiheut-
tama lievä hypoglykemia, joka sekä jää pois, jos katkaistaan
vagushermo (12).

Insuliinin vaikutusmekanismi.

Insuliinin pääasiallinen vaikutus on vs:a alentava. Se aiheut-
taa hypoglykemiaa, vaikka eri sisäelimet tai eri sisäeriterauha-
set olisi poistettukin, joten sen vaikutus ei ole kytketty mihin-
kään määrättyyn elimeen (13).

Se vaikuttaa hypoglykemiaa synnyttävästi kolmea eri tietä:

Ensinnäkin se nopeuttaa lihasten kykyä muodostaa veren-
sokerista glykokeenia (14). Tämän se aiheuttaa aktivoimalla
reaktiossa adenosiinitrifosfaatti + glukoosi $\rightarrow$ glukoosi-6-
fosfaatti tarvittavaa entsyymiä glukokinaasia (101).

Toiseksi se vastustaa maksan glukoosineritystä vereen (15).
Insuliini ei normaalilla eläimellä aiheuta — kuten luulisi —
maksan glykokeenipitoisuuden lisääntymistä, vaan päinvastoin
kenties vähenemistä. BRIDGE (16) on osoittanut, että jos kons-
tanttia vs-tasoa ylläpidetään antamalla joko sokeria ja insuliini-
a tai vain sokeria, niin maksan glykokeenipitoisuus kasvaa

enemmän siinä tapauksessa, että annetaan vain sokeria. Vielä selvempänä osoituksena siitä, että insuliini ei aiheuta sokerin sitoutumista maksaan, ovat BÜRGERIN ja KRAMERIN kokeet koirilla (17). He sulkiivat puristimilla aa. iliacat ja subclaviaat poistaen täten lihaksiston suurimmaksi osaksi verenkierron yhteydestä. V. jugularikseen ruiskutettu insuliini aiheutti tällöin vain aivan pienen ja ohimenevän vs:n laskun, mutta kun puristimet avattiin, reagoi eläin normaalilla tavalla. Toisaalta maksan vastaavanlainen verenkierron piiristä poistaminen ei vaikuttanut vs:n reaktioon insuliinille.

Diabeetikoilla, joilla maksan glykokeenipitoisuus yleensä on pieni, insuliini sensijaan aiheuttaa selvästi sokerin sitoutumista glykokeeniksi maksaan.

Kolmanneksi insuliini aiheuttaa hypoglykemiaa luultavasti vähentämällä glykoneogeneesiä. BACHIN ja HOLMESIN (18) mukaan se vaikuttaa aminohappojen deaminatiota estävästi.

On vielä epäselvää, vaikuttaako insuliini HH:n palamisen määrään normaalihenkilöillä.

Jos olettaa muiden tekijöiden pysyvän muuttumattomina, vaikuttavat häiriöt insuliininerityksessä käyttämiini rasitus-kokeisiin seuraavasti:

Hypoinsulinismi:

Vs. pysyy korkeana.

GKRK: Vs. nousee korkealle ja pysyy korkeana kauan.

ARK: Vs. nousee korkealle ja pysyy korkeana kauan.

IRK: Vs:n lasku pieni ja ohimenevä.

Hyperinsulinismi:

Esiintyy hypoglykemiaa.

GKRK: Vs:n nousu vähäistä ja senjälkeen seuraa voimakas jälkihypoglykemia.

ARK: Vs:n nousu vähäistä ja senjälkeen seuraa voimakas jälkihypoglykemia.

IRK: Voimakas hypoglykemia, joka kestää kauan.

LISÄMUNUAISKUORI (LK)

LK:n erityksen regulointi.

LK:n eritystä säättää pääasiallisesti hypofyyisin etulohkon erittämä adrenocorticotrooppinen hormooni, lyhennettynä ACTH. Vesi- ja mineraaliaineenvaihduntaa säätelevien cortikaalisten hormonien eritykseen vaikuttaa myös näitten aineitten tasapaino kehossa ilman hypofyyisin välitystä. ACTH:n eritystä aiheuttavia ärsykeitä tulee hypofyyysiin ainakin kahta eri tietä. Ensinnäkin adrenaliinin erityys vaikuttaa osittain suoraan humoraalisesti, osittain hypothalamuksen välityksellä ACTH:n eritystä lisäävästi. Toisaalta korkeammista cerebraalisista keskuksista tulevat ärsykkeet, nekin hypothalamuksen välityksellä, aiheuttavat samanlaisen erityksen lisääntymisen. Kuten kaikissa muissakin kehomme toiminnoissa on tässäkin olemassa vuorovaikutus siten, että lisääntynyt LK-steroidien määrä veressä vaikuttaa ehkäisevästi ACTH:n eritykseen (20).

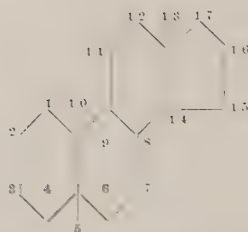
Selyen mukaan kaikki kehoamme kohtaavat rasitukset aiheuttavat adrenaliinineritystä ja sitä tietä ACTH:n välityksellä LK:n stimulatiota. Cortikaalisten steroidien erityys olisi siis kehon epäspesifinen puolustusreaktio kaikkea vahinkoa vastaan (19). Myös hypoglykemia on ilmeisesti tällainen »stressi», koska sen on todettu aiheuttavan cortikaalisen erityksen lisääntymistä (21). Eräitten tutkimusten mukaan adrenaliini ei ole välttämätön väliaste »stressin» ACTH:n eritystä lisäävälle vaikutukselle (22).

LK:n hormonien vaikutusmekanismi.

LK:sta on voitu eristää suuri määrä erilaisia steroideja, mutta ei ole varmaa tietoa siitä, kuinka moni näistä on keinotekoinen tuote.

Vaikutustavan mukaan nämä voidaan erottaa kolmeen eri ryhmään:

Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat steroidit, joilla ei ole O-atomia kytkettynä C₁₁-atomiin. Ne vaikuttavat pääasiallisesti suola- ja elektrolyyttiaineenvaihduntaan.



Steroidirungon hiiliatomien numerointi.

Toiseen ryhmään kuuluvilla steroideilla on O-atomi C_{11} :ssä ja OH-ryhmä C_{17} :ssä. Nämä vaikuttavat pääasiassa hiilihydraattiaineenvaihduntaan.

Kolmanteen ryhmään kuuluvat ne steroidit, joilla on O-atomi kytkettynä sekä C_{11} - että C_{17} -atomiin. Nämä vaikuttavat androgeenisesti ja aineenvaihdunnassa pääasiassa typpiaineenvaihduntaan.

Vs:n regulation suhteen näillä on merkitystä seuraavasti:

Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat, joista parhaiten tutkittu on desoxycorticosteroni, vaikuttavat HH:ien absorptioon. Niitten puutteessa resorptio suolesta hidastuu. VERZAHRIIN mukaan tämä johtuu fosforilation hitaudesta (23), FENNIN mukaan taas se on yhteydessä kaliumin siirtymiseen ulos soluista (24). BOZOVIC et al. ovat todenneet desoxycorticosteronin aiheuttavan myös glykokeenin hajoamisen lisääntymistä lihaksissa (25).

Toisen ryhmän hormoneista on 17-hydroxy-11-dehydrocorticosteronin, Cortisonen, vaikutus parhaiten tutkittu. Sen tärkein vaikutus on glykoneogeneesin lisääminen. Täten sekä maksaan että lihaksiston glykokeeniavarastot kasvavat sen vaikutuksesta (26). Tämän mukaisesti adrenalectomoitu eläin erittää paaston aikana tavallista vähemmän typpeä. Sensijaan adrenalectomoitu eläin, jonka raviintoon sisältyy runsaasti proteiineja, erittää typpeä normaalin määrän ja pystyy pitämään vs:insa jokseenkin normaalina. Tästä päättäen glucocorticoidit, kuten tämän ryhmän hormoneja nimitetään, vaikuttavat kehon omien proteiinien mobilisatioon ja näitten hajoittamiseen aminohapoiksi.

Kolmanteen ryhmään kuuluvilla hormoneilla ei tiedetä olevan suoranaista vaikutusta HH-aineenvaihduntaan.

Uusimpien tietojen mukaan tämä jako kolmeen ryhmään ei kuitenkaan vastaa todellisuutta. 17-hydroxy-corticosteronilla, »compound F:llä» on nimittäin todettu olevan voimakas vaikutus sekä vesi-mineraali- että sokeriaineenvaihduntaan (102).

Häiriöt LK:n erityksessä vaikuttavat, jos jälleen oletetaan muiden tekijöiden pysyvän muuttumattomina:

Hyperadrenalismi:

Vs:n paastoarvo nousee.

GK RK: Glukoositoleranssi huononee, ts. vs. nousee korkealle. Maksan glykogeenivarastojen täytyessä Staub-efekti puuttuu.

ARK: Vs. nousee tavallista enemmän.

IRK: Insuliinireaktio heikkenee.

Hypoadrenalismi:

Vs:n paastoarvo laskee.

GK RK: Glukoositoleranssi paranee. Staub-efekti puuttuu usein.

ARK: Adrenaliini nostaa vs:a tavallista vähemmän.

IRK: Potilas tulee insuliiniherkäksi ja hypoglykemia aiheuttaa helpommin oireita.

Tämä lisääntynyt insuliiniherkkyys johtuu maksan hidastuneesta reaktiosta hypoglykemialle, koska adrenalectomoitu, evisceroitu eläin ei ole sen herkempi insuliinille kuin vain evisceroitu (27).

LISÄMUNUAISYDIN.

Koska medullectomia ei vaikuta vs-arvoon, ei adrenaliini ilmeisesti osallistu normaalioloissa vs:n säännöstelyyn (28). Erilaisissa hätätiloissa, kuten trauman jälkeen, voimakkaitten psyykisten reaktioiden yhteydessä, anafylaktisessa sokissa ja hypoglykemiassa, jos vs. laskee alle 70 mg %, adrenaliinia sensijaan erittyä normaalia enemmän (19, 29).

Vaikka siis vs:n paastoarvo pysyy entisellään medullectomian jälkeen vaikuttaa adrenaliini kuitenkin huomattavasti glukoositoleranssiin. Jos nimittäin lisämunuaisiin johtavat nn.

splanchnici't katkaistaan, voimistuu tämä toleranssi huomattavasti (30).

Hypoglykemia adrenaliinin eritystä lisäävä vaikutus kulkee ainakin osittain aivojen kautta, koska yksin aivoverenkiertoon aiheutettu hypoglykemia riittää aiheuttamaan lisääntyneen adrenaliininerityksen (31).

Vaikutusmekanismi.

Adrenaliini aiheuttaa glykogeenin hajoamista sekä maksassa että lihaksissa. Tämän se saa aikaan aktivoimalla fosforilaatiota (101). Maksaglykogeenin hajoaminen nostaa vs:a, lihasglykogeenin veren maitohappopitoisuutta (32).

Koska adrenaliinin ja sympaattisen hermoston vaikutus niin suuresti muistuttavat toisiaan, on väitetty, että adrenaliini vaikuttaa sympaattisten hermonpäätteiden kautta. Näiden päätteiden lamaaminen ei kuitenkaan estä adrenaliinin vaikutusta. Silti se tietenkin voi vaikuttaa sekä niiden kautta että ilman. Tämän puolesta puhuu se, että adrenalectomia vähentää sympaattisen hermoston herkkyyttä (33).

SOSKININ mukaan myös vegetatiivinen hermosto osallistuu vs:n säännöstelyyn vain hätätilassa (34). Kuten jo aikaisemmin on mainittu, ärsyttää esimerkiksi anoxia sekä sympaattisia että parasympaattisia keskuksia aiheuttaen täten sekä adrenaliinin että insuliinin eritystä, joista kuitenkin adrenaliinin erityks on voimakkaampi synnyttäen vs:n nousun (12).

KILPIRAUHANEN.

Tyreoidiinin eritystä säättää pääasiassa hypofyyisin etulohkon erittämä tyreotrooppinen hormooni.

Tyreoidiini vaikuttaa HH-aineenvaihduntaan neljässä eri kohdin:

Ensinnäkin se nopeuttaa HH:n resorptiota suolesta (35).

Toiseksi se tekee maksan glykogeenin vähemmän stabiiliksi, siis helpottaa sen hajoamista (36).

Kolmanneksi se ainakin jossain määrin edistää glykoneogeneesiä proteiineista, luultavasti helpottamalla näiden hajoamista aminohapoiksi (37).

Neljänneksi tyreoidiini lisää myös HH:n palamista lisäämällä perusaineenvaihtoa (38).

Häiriöt tyreoidaan erityyksessä vaikuttavat (jos jälleen oletetaan muiden tekijöiden pysyvän muuttumattomina):

Hypertyreosi pyrkii jonkin verran nostamaan vs:a.

GKRRK: Glukoositoleranssi huononee jonkin verran.

ARK: Adrenaliini nostaa vs:a tavallista enemmän, mikäli tauti ei ole niin vaikea, että maksan glykogeenivarasto on poltettu loppuun.

IRK: Insuliini alentaa vs:a hiukan tavallista vähemmän.

Hypotyreosissa vs. hiukan tavallista matalampi.

GKRRK: Glukoositoleranssi kasvaa.

ARK: Adrenaliini nostaa vs:a tavallista vähemmän.

IRK: Insuliiniherkkyys lisääntyy jonkin verran.

HYPOFYYSIN ETULOHKO (HE).

Selyen mukaan HE erittää varmasti seuraavia hormoneja (19):

- 1) Follikkeleja stimuloivaa hormonia.
- 2) Luteinisoivaa eli gonadotrooppista hormonia.
- 3) Luteotrooppista eli lactogeenistä hormonia.
- 4) Adrenocorticotrooppista hormonia.
- 5) Tyreotrooppista hormonia.
- 6) Kasvuhormonia.

Lisäksi mahdollisesti mm. n.s. anti-insulinääristä eli glykotrooppista hormonia. Mahdollisesti tämä kuitenkin johtuu ACTH:n vaikutuksesta, koska se eräiden tutkimusten mukaan ei vaikuta insuliiniresistenssiä lisäävästi adrenalectomoidulla eläimellä (39, 40). Tätä vastaan puhuu STADIEN et al. äskettäin julkaisema työ. Rotan diaphragma asetettiin muutamaksi sekunniksi insuliinipitoiseen liuokseen ja pestiin sen jälkeen fysiologisella keittosuolalla. Jos lihas tämän jälkeen pantiin glukoosipitoiseen nesteeseen, oli sen glykogeeniä muodostava kyky normaalia suurempi mikä johtui siihen ilmeisesti kemiallisesti tartuneesta insuliinista. Jos lihasta kuitenkin ennen insuliiniliuok-

seen upottamista käsiteltiin HE:sta saadulla uutteella, ei insuliinin vaikutusta enää ilmennytäkään. Ilmeisesti HE-uute esti insuliinin sitoutumisen (103).

Erilaisilla HE-uutteilla on lisäksi saatu monia eri vaikutuskombinaatioita, mutta muitten hormonien olemassaolosta aluksi mainittujen kuuden lisäksi ei ole varmuutta.

Hypofyysin poisto aiheuttaa seuraavia muutoksia HH-aineenvaihduntaan:

1) perusaineenvaihto laskee, siis HH:n palaminen vähenee. Tämä johtunee pääasiallisesti tyreotrooppisen hormonin puutteesta ilmenevästä hypotyreoosista.

2) Glykoneogeneesi vähenee, mikä johtuu pääasiassa kehittyvästä LK:n insuffiensiasta ja hypotyreoosista. Tällöin proteiinien hajoaminen aminohapoiksi on estynyt. Samalla typeneritys virtsaan vähenee. Tämän seurauksena vs. laskee varsinkin paaston aikana (41). Myös glykoneogeneesi rasvoista on estynyt (42). Hypofysectomoidulla on siis vs-tason ylläpitämiseksi käytettävissä vain sokeri sellaisenaan ja suolesta resorboituvat aminohapot.

3) Glukoosin absorptio huononee, mikä johtuu pääasiassa kehittyvästä hypotyreoosista ja cortikaalisten steroidien puutteesta.

4) Insuliiniherkkyys lisääntyy (41). Tämä voi johtua jostakin tai joistakin seuraavista syistä:

a) CORIN mukaan hypofysectomoidun insuliiniherkkyys johtuu pääasiassa seuraavasta syystä: Lihaksessa fosforilatiota aiheuttavan entsyymin hexokinaasin aktiivisuuteen vaikuttaa kolme hormonia, nimittäin HE:n ja LK:n hormonit sekä insuliini, kaksi ensinmainittua inaktivoi, insuliini aktivoi hexokinaasia. Hypofysectomoidulta puuttuvat molemmat ensinmainitut, joten insuliinin vaikutus pääsee esteettä aktivoimaan reaktiota, joka alentaa vs:a.

b) Maksan reaktio hypoglykemialle hidastuu, mikä ACTH:n puutteessa onkin ilmeistä, koska syntyy adrenocortikaalinen insuffiensi. Tämä maksan huono reaktio johtuu ainakin osittain glykoneogeneesin puutteesta, mutta tuskin yksinomaan siitä, sillä vaikka tyreoidiinilla palautettaisiin normaalin voimakas glykoneogeneesi, säilyy insuliiniherkkyys silti. Varsin huo-

mattavana tekijänä tässäkin on varmaan hexokinaasin aktivoituminen (43). BODO et al. (44) ovat todenneet, että hypofysectomoidulla adrenaliini nostaa vs:a tavallista vähemmän. Koska insuliinihypoglykemian herättämä adrenaliinineritys jää tehottomaksi, lisääntyy insuliiniherkkyys.

c) On mahdollista, että insuliinin inaktivatio kudoksissa hidastuu hypofysectomian jälkeen, jolloin sen vaikutusaika pitenee ja insuliiniherkkyys lisääntyy. Kudosten insuliinia inaktivoiva kyky on sidottu redusoituun glutationiin ja proteiinien SH-ryhmiin (45). Hypofysectomoitujen eläinten maksa taas sisältää näitä aineita tavallista vähemmän (46). CONN taas on todennut ACTH:n alentavan veren redusoidun glutationin pitoisuutta (47). Ei tiedetä, aiheuttaako ACTH LK:n välityksellä redusoidun glutationin sitoutumista maksaan, jossa insuliinin inaktivatio tapahtuisi.

Hypofyysin alitoiminta aiheuttaa (jos taas edellytetään muiden tekijöiden pysyvän muuttumattomina):

Vs. laskee.

GKRR: Glukoositoleranssi kasvaa.

ARK: Adrenaliini nostaa vs:a tavallista vähemmän.

IRK: Insuliiniherkkyys lisääntyy.

OMAT TUTKIMUKSET.

POTILASMATERIAALI.

Aineistoni käsittää kaikkiaan 137 potilasta. 95 on sairastanut astmaa, 14 näistä lisäksi allergista riniittiä, 9 lisäksi allergista ekseemaa. Yksinomaan allergista ekseemaa sairastavia oli 36. Vain allergista riniittiä sairastavia oli 6.

Kaikkiaan tehtiin 74 glukosikaksoisrasituskoetta, 101 adrenaliinirasituskoetta ja 145 insuliinirasituskoetta.

Potilaista on diagnoosin varmistamiseksi, mahdollisten sivudiagnoosien toteamiseksi ja taudin seuraamiseksi tehty jokaisesta seuraavat tutkimukset: Tarkka kliininen tutkimus. Rtg.tutkimus thoraxista ja tarvittaessa nenän sivuonteloista. Otologi on tutkinut jokaisen. La ja täydellinen verenkuva on otettu kerran viikossa. Tarvittaessa on tutkittu eosinofiilit solut nenäeritteestä ja ysköksistä. Allergeenien toteamiseksi on jokaiselle suoritettu intrakutaani allergeenitestaussarja.

Diagnoosin pääasiallisena kriteeriona on pidetty anamneesia ja kliinistä taudinkuvaa. Mitään eroa ei ole tehty n.s. »intrinsic»- ja »extrinsic»-syntyisten välillä. T.s. allergeenin löytymistä tai edes todennäköistä olemassaoloa ei ole pidetty ehtona aineistoon liittämislle.

Selvän infektion aikana tehtyjä rasituskokeita ei ole otettu mukaan. Aineistoon kuuluu muutamia potilaita, joilla kokeiden aikana on ollut kohonnut La. Heistä mainitaan erikseen.

Jonkinlaisen kuvan saamiseksi HH-aineenvaihdunnan muutoksista taudin eri kehitysvaiheissa olen jakanut astmamateriaalin kolmeen ryhmään taudin vaikeusasteen mukaan. Kriteeriona on ollut kohtausten vaikeus, kesto ja uusimistiheys sekä sairastamisajan kokonaispituus. I ryhmään kuuluvat sellaiset, joilla on ollut vain muutama selvä kohtausta kaiken kaikkiaan. II ryh-

mään sellaiset, joilla on ollut pitkähkön aikaa, useimmilla tiheästikin, vaikeusasteeltaan vaihtelevia kohtauksia, ja III ryhmään vaikeimmat tapaukset, joilla miltei kaikilla ainakin kerran on ollut selvä status asthmaticus ja joilla tauti on vienyt täysin potilaan työkyvyn pitkäksi aikaa.

Jakoa on tietenkin mahdoton suorittaa ehdottoman tarkkaan. Kun kyseessä on näinkin suuri materiaali, ei rajatapaus-ten mahdollisesti vääräkään sijoittaminen loppupäätelmien kannalta kuitenkaan ole ratkaisevaa.

Ekseemapotilaiden suhteen vastaavanlaisen jaon suorittamisen osoittautui mahdottomaksi.

Olen lisäksi eräissä kohdin jakanut materiaalin kahteen ikäryhmään, nimittäin alle ja yli 8 vuotiaisiin. Tämän jako on jossain määrin mielivaltainen. Aikaisempien tutkimusten mukaan lasten glukoositoleranssin katsotaan olevan paremman kuin aikuisten, eikä Staub-efektin puuttumista voida lapsilla pitää patologisena, kuten sitä on pidettävä aikuisilla. Iän mukana tapahtuva muutos tässä suhteessa tapahtuu ilmeisesti vähitellen ja eri yksilöillä huomattavan eri iässä. Olen valinnut rajan juuri 8 vuoden kohdalle, koska suunnilleen siinä iässä tapahtuu lisämunuaiskuoren toiminnassa muutos sikäli, että virtsaan alkaa erittyä huomattavasti runsaammin 17-ketosteroideja kuin aikaisemmin (48).

Metodiikka.

Kaikki vs. määritykset on suoritettu Hagedorn-Jensenin metodilla (49). Joka arvoa varten on otettu kaksi näytettä, joista saatua keskiarvoa on käytetty.

VERENSOKERIARVOT ALLERGIKOILLA.

Normaalit verensokeriarvot.

SOISALON tutkimuksen mukaan normaali*vs:n paastokeskiarvo aikuisilla Suomessa on 90 ja 99 mg %:n välillä (50). GOLDBERGIN ja LUFTIN materiaalissa keskiarvo oli 96 mg % (51). Lapsilla vs-arvon katsotaan olevan jonkin verran matalamman. SVENSGAARDIN mukaan normaali keskiarvo lapsilla on 88 mg% (52). RÄIHÄN mukaan 86 mg % (53).

Verensokeriarvot allergikoilla aikaisempien tutkimusten mukaan.

Aikaisemmat tutkijat ovat jokseenkin yksimielisiä siitä, että astmaatikoilla paasto-vs-arvo ainakin kohtausten väliaikoina on normaalin alarajoilla, kenties hieman alempanakin (53, 54, 55, 56). Ekseemojen suhteen mielipiteet sensijaan eroavat. SCHREUS (57), HÜLLSTRUNG (58) ja ROST (59) ovat todenneet matalia arvoja, kun taas SVENSGAARD (52) on ekseemaa sairastavilla lapsilla todennut keskiarvon 96,6 mg % verrattuna normaalilapsilla saamaansa keskiarvoon 88 mg %. HERLITZ taas sanoo, että ekseemalapsilla n. kahden viikon ajan ekseeman puhkeamisesta on korkea vs., keskiarvona 106 mg %, mutta taudin jatkuessa tämä laskee, ja myöhemmin vs. on normaali, keskiarvona 91 mg %.

OMAT TUTKIMUKSET.

Sairaalan ravinnon vaikutuksen selville saamiseksi on 10:stä sairaalan henkilökuntaan kuuluvasta aikuisesta henkilöstä määrätty paasto-vs-arvo. Näitten keskiarvoksi tuli 93,1 mg %.

Potilasmateriaalissani on yhteensä 66 astmaatikolle, joilla ei ollut muuta tautia, tehty kohtausvapaana aikana vs. määrittys yhteensä 136 kertaa. Keskiarvo näistä määrityksistä oli 98,2 mg %, siis SOISALON normaalikeskiarvojen rajoissa, joskin melko lähellä ylärajaa. Jakamalla aikaisemmin mainituin perustein materiaali kolmeen osaan vaikeusasteen mukaan olivat eri ryhmien keskiarvot: I, lievimmät tapaukset, 99,1 mg %, II, keskivaikeat tapaukset 97,9 mg % ja III, vaikeimmat 98,2 mg %.

36 ekseemapotilaalle vs. määrittys tehtiin yhteensä 64 kertaa ja keskiarvoksi tuli 98,9 mg %. Alle 2 viikkoa sairastaneita ei materiaaliin kuulunut.

6:lle allergista riniittiä sairastavalle potilaalle vs. määrittys tehtiin kaikkiaan 12 kertaa. Keskiarvoksi tuli 100,4 mg %.

Kaikkien ryhmien arvot ovat siis sangen lähellä toisiaan ja kaikki normaalin rajoissa, joskin sen ylärajalla.

ASTMAKOHTAUKSEN VAIKUTUS VERENSOKERIIN.

Aikaisemmat tutkimukset.

Aikaisemmat tutkijat ovat todenneet, että vs. nousee anafylaktisen sokin aikana (55) (60). RÄIHÄ on yhdessä tapauksessa todennut selvän nousun astmakohtauksen aikana (53). ABRAHAMSSON taas sanoo matalan vs:n aiheuttavan astma-kohtauksen (56).

Omat tutkimukset.

Omassa materiaalissani ei voi todeta mitään eroa keskiarvoissa kohtausvapaina periodeina ja kohtausten aikana otettujen vs-arvojen kesken. Ensinmainittujen keskiarvohan oli 98,2 mg % ja kohtausperiodin aikana otettujen keskiarvo 98,7 mg %. Määrittämiä ei tosin ole useimmissa tapauksissa voitu tehdä juuri kohtauksen aikana, koska potilaat silloin ovat saaneet adrenaliinia tai muuta vastaavaa lääkettä, vaan määrittäykset on tehty kohtausperiodin lievempinä väliaikoina, jolloin lääkkeen vaikutuksen on voitu olettaa jo hävinneen.

Sensijaan yksityisillä potilailla näkyy kohtauksen vs:a nostava tendenssi. Materiaaliini sisältyy 5 astmapotilasta, joilla useampien kohtausperiodien aikana ja niiden välillä on suoritettu vs-määrittäminen.

M.P. 13 v. Vaikeusryhmä III. 5 määrittäystä kohtausvapaana aikana. Keskiarvo näistä 96,5 mg %. 8 määrittäystä kohtausperiodin aikana. Keskiarvo näistä 102,0 mg %.

V.S. 15 v. Ryhmä III. Vastaavasti 7 ja 3 määrittäystä. Keskiarvot 100,3 ja 120,0 mg %.

L.L. 45 v. Ryhmä III. 1 ja 4 määrittäystä. Keskiarvot 85 ja 104,8 mg %.

H.P. Ryhmä III. 39 v. 4 ja 8 määrittäystä. Keskiarvot 97 ja 99,5 mg %.

Kaikista arvoista lasketuissa keskiarvoissa ei siis ilmennyt tätä astmakohtauksen vaikutusta, vaikka se näkyy kaikissa yksityisissä tapauksissa. Syyn täytyy olla siinä, että materiaaliini sisältyy useita tapauksia, joissa vs. määrittämiä tehtiin joko vain kohtausvapaana tai vain kohtausperiodin aikana.

GLUKOOSIKAKSOISRASITUSKOKEET (GKRK).

Teoriaa.

Sokerirasituskäyrän muotoon vaikuttaa ensinnäkin mahalaukun tyhjenemisnopeus ja sokerin resorptionopeus suolesta. Suolen sokeriaresorboiva kyky on rajoittunut, mikä vähentää mahalaukun tyhjenemisnopeuden merkitystä rasituskokeessa (51, 61). Tähän viittaa myös se, että annetun sokeriannoksen suuruus suhteellisen vähän vaikuttaa tulokseen. Se johtuu kuitenkin myös siitä, että kuta korkeampi vs. on sitä paremmin elimistö pystyy sen eliminoimaan. Tietenkin myös verenkierron tehokkuus vaikuttaa käyrän muotoon.

Sokerin resorptiosta johtuvan vs:n nousun seurauksena on, sen mukaan mitä vs:n normaaliregulatiosta aikaisemmin maimittiin:

Ensinnäkin maksan sokerineritys vähenee tai se alkaa varastoida sokeria.

Toiseksi myös muiden kudosten, varsinkin lihaksiston glykogeeninmuodostamisnopeus veren glukoosista lisääntyy samassa suhteessa kuin vs. nousee.

Kolmanneksi verestä diffundoi sokeria extracelluläärinesteeseen, mikä tasaa jonkin verran vs-arvoa.

Neljänneksi, jos vs. ylittää määrätyn kynnysarvon, keho poistaa ylimääräisen sokerin erittämällä sen munuaisten kautta.

Maksan reguloiva vaikutus on näistä merkitykseltään ylivoimaisesti tärkein. Sen reaktio taas määräytyy suurelta osalta vallitsevan endokriinisen tasapainon mukaan.

Sisäeriterauhasten toimintaan vs:n nousu vaikuttaa seuraavasti:

Pankreaksen insuliinineritys lisääntyy.

Hypofyysin etulohkon erityis luultavasti vähenee. Tämä on omiaan vielä lisäämään insuliinin vaikutusta, koska vs:n suhteen sille antagonististen HE:n oman anti-insulinäärisen

tekijän, cortikaalisten steroidien ja tyreoidiinin erityys silloin vähenee. Mahdollisesti myös maksan redusoidun glutationin pitoisuus vähenee, mikä on omiaan vielä pitkittämään insuliinin vaikutusta. Joka tapauksessa hypofyysin etulohkon vähentynyt toiminta vähentää glykoneogeneesiä, mikä johtuu tyreoidin ja lisämunuaiskuoren erityksen vähenemisestä.

Sokerirasituskäyrän muotoon vaikuttaa huomattavasti myös aikaisempi dieetti. HIMSWORTHIN mukaan vain ravinnon HH-pitoisuudella on tässä suhteessa merkitystä (62). HH-rikas dieetti lisää glukoositoleranssia, t.s. elimistön kyky eliminoida ylimääräinen sokeri verestä nopeutuu. Paasto ja HH-köyhä ravinto taas vähentävät tätä toleranssia. Aikaisemmin mainitun maksan työtapaa koskevan muistisäännön mukaan (s. 12) tämä on ymmärrettävissä siten, että paaston ja HH-köyhän ravinnon aikana maksan on pakko käyttää suuri osa työvoimaansa glykoneogeneesiin, jolloin yllättävä vs:n nousu pakottaa sen muuttamaan täysin työtapaansa, ennenkuin se voi ruveta varastoitmaan verestä sokeria glykokeeniksi. Senvuoksi vs. ehtii nousta tavallista korkeammalle, ennenkuin maksa pääsee täydellä teholla sitä tasaamaan. Tämän maksan työtavan muutoksen aikaansaa luultavasti ensinnäkin vs:n nousun suoranainen vaikutus maksaan ja hypofyysin etulohkon erityksen väheneminen. Insuliinierityksen lisääntyminen vaikuttanee vain lihaksiston glukoosinsitomisoitumista lisäämällä.

Ravinnon HH-pitoisuuden muutosten täytynee kuitenkin olla melko huomattavia, ennenkuin ne vaikuttavat glukoositoleranssiin (50, 51). Tämän mukaisesti n.s. »tavallisessa» ruoassa esiintyvät päivittäiset HH-määrien vaihtelut tuskin oleellisesti vaikuttavat rasituskäyrän muotoon.

Myös konstitutio vaikuttaa jonkin verran glukoositoleranssiin. Siten HIRSCHIN (72) mukaan glukoosirasituskokeessa vs:n nousu on leptosomeilla matalampi ja se laskee takaisin nopeammin kuin pyknikoilla.

STAUB-efekti.

BANG (63) huomasi ensimmäisenä, että jos annetaan sokeria eläimelle kaksi kertaa annosten välin ollessa n. $\frac{1}{2}$ —3 tuntia, nostaa jälkimmäinen annos vs:a säännöllisesti vähemmän kuin

ensimmäinen. Tämän ovat myöhemmin verifioineet lukuisat tutkijat, m.m. STAUB (64), jonka mukaan tätä ilmiötä nykyisin useimmiten nimitetään. TRAUGOTT (65) totesi saman terveillä ihmisillä ja selitti sen johtuvaksi ensimmäisen annoksen aiheuttamasta maksan sokerinabsorptiokyvyn paranemisesta. Aikuisilla tämä ilmiö esiintyy säännöllisesti, mutta lapsilta se usein puuttuu. SOMERSALON (66) materiaalissa, johon kuului 22 alle 9 vuotiasta lasta, Staub-efekti puuttui 7:ltä. BOTT'in (67) mukaan Staub-efektin puuttuminen aina kouluikään saakka voi olla fysiologista.

Maksan työtavasta esitetyn muistisäännön mukaan Staub-efekti on helposti ymmärrettävissä. Ensimmäisen sokeriannoksen aiheuttama hyperglykemia tapaa maksan suorittamassa glykoneogeneesia, jolloin sen reaktio hyperglykemialle on hidas. Toisen annoksen aikana maksa on jo ehtinyt muuttaa työtapaansa ja pystyy siis paremmin eliminoimaan liikasokerin verestä. On vielä jossain määrin epäselvää mitkä endokriinisen tasapainon muutokset tähän paremman glukoositoleranssin syntymiseen osallistuvat. Aikaisemmin se selitettiin yksinomaan insuliininerityksen lisääntymisestä johtuvaksi, mutta 1934 SOSKIN et al. (68) totesivat, että pankreatektomoidulla koiralla voi saada esiin Staub-efektin, vaikka sille antaa jatkuvasti tasaisella nopeudella vain saman basaalisen insuliinimäärän, joka paaston aikana pitää sen *vs:n* muuttumattomana. Insuliininerityksen lisääntyminen ei siis ainakaan ole ainoa tekijä joka voi esiintuoda Staub-efektin. Toisaalta tiedetään, että hypofyysin etulohkon poisto hävittää tämän ilmiön. Vastoin odotuksia etulohkouutteen antaminen ei sitä palauta. SOSKIN ja LEVIN selittävät kirjassaan tämän (34) johtuvan siitä, että hyperglykemia vähentää etulohkon toimintaa, t.s. sen »anti-insulinäärisen» tekijän eritystä, mikä hidastaisi insuliinin inaktivatiota toisen sokeriannoksen aikana. Mikäli »anti-insulinääristä» tekijää pidetään ACTH:na, on lisämunuaiskuori myös osallisena tässä mekanismissa. Morbus Addisonissa Staub-efekti usein puuttuukin (70).

HIMSWORTH (71) taas selittää, että ensimmäisen sokeriannoksen aiheuttama hyperglykemia aktivoi insuliinin, ja tämä on senvuoksi tehokkaampaa toisen annoksen suhteen.

SOMERSALON (66) mukaan ainakin lapsilla jokin sokerin-resorption yhteydessä suolistosta vapautuva aine olisi tarpeen Staub-efektin syntymiselle.

Tämä elimistön sopeutuminen dieetissä tapahtuviin muutoksiin syntyy siis ilmeisesti erittäin monen tekijän yhteisvaikutuksesta.

Normaaliarvot.

SOISALON (50) mukaan 1—2 g/kg glukoosia per os annettuna nostaa normaaleilla aikuisilla vs:n korkeintaan 200 mg %:iin. GOLDBERG ja LUFT (51) ovat antaneet 50 g dekstroosiliuosta per os. Heillä paastokeskiarvo oli 96 mg %, keskiarvo 30 min. kuluttua 142 mg % ja 60 min. kuluttua 130 mg %. Heidän mukaansa yksityisissä tapauksissa tällä annoksella on normaalin ylärajana pidettävä 181 mg %:n arvoa ja korkeintaan 77 mg %:n nousua.

SCHMIDTIN ja CHRISTENSENIN (73) mukaan vastaavat 30 ja 60 min. kuluttua saadut normaalikeskiarvot olivat molemmat 145 mg %. MORGAN et al. (74) sanovat normaalin ylärajaksi tätä annosta käytettäessä 75 mg %:n nousua.

Lapsilla saadut normaaliarvot vaihtelevat huomattavasti. HERLITZ (75) sai antaessaan 1,3 g/kg alle 10 kuukautta vanhoille lapsille maksimiarvon keskiarvoksi 123 mg %, joka maksimi saavutettiin $\frac{1}{2}$ —1 tunnin kuluttua. SVENSGAARD (52) taas sai maksimikeskiarvoksi 155 mg % antaessaan 2 g/kg. Tästä hän päätteli, että yli vuoden vanhojen lasten glukoositoleranssi on sama kuin aikuisten. SOMERSALO (66) sai samaa annosta käyttäen alle 9 vuotiailla lapsilla keskiarvoksi 134,6 mg %. LIVINGSTONE ja BRIDGE (76) ovat alle 2 vuotiailla lapsilla tutkineet, paljonko annoksen suuruus vaikuttaa vs:n nousuun (ei siis kaksoisrasituksia.)

	Aika minuuteissa				
	0	30	60	120	180
Annos					
3 g/kg	83	142	170	127	85
1,75 g/kg	86	127	129	100	82
1,0 g/kg	82	108	115	95	78

Vastoin aikaisempia väitteitä annoksen suuruus siis ainakin lapsilla näyttää vaikuttavan selvästi rasituskäyrän korkeuteen.

Aikaisempia tutkimuksia allergikoilla ja eräissä allergiaan liittyvissä tiloissa.

Astmaatikoilla ovat glukosirasituskokeita suorittaneet m.m. RÄIHÄ (53), ABRAHAMSSON (56), WALDBOTT et al. (55). Kaikki ovat saaneet tulokseksi matalan paasto-v:n ja lisääntyneen glukositoleranssin.

RÄIHÄ suoritti kokeensa 2—7 vuotiailla astmaa sairastavilla lapsilla. Hän antoi 1,5 g/kg glukosia per os. Hänen materiaalis-
saan paastokeskiarvo oli 70 mg %, keskiarvo 30 min. kuluttua 112 mg %, 60 min. kuluttua 95 mg % ja 90 min. kuluttua 83 mg %.

Histamiinin vaikutusta glukositoleranssiin ovat tutkineet INGLE et al. (77). Kokeet tehtiin evisceroiduilla rotilla, joilla histamiini huononsi glukositoleranssia.

Astmakohtaus aiheuttaa anoxiaa, jolla todennäköisesti on selvä vaikutus glukositoleranssiin. Tätä ovat tutkineet m.m. BRYAN et al. (78), MC QUARRIE et al. (79), KEYES et al. (80). Yhtäpitävänä tuloksena he ovat todenneet, että anoxia nostaa vs:a. Pitkäaikainen anoxia huonontaa myös glukositoleranssia. Tämä johtuu ilmeisesti adrenaliininerityksen lisääntymisestä, koska anoxia medullektomoidulla ei nosta vs:a. HOAGLAND (105) BRYAN ja RICKETTS (78) ovat todenneet alipaineen aiheuttavan myös 17-ketosteroidierityksen lisääntymistä ja sen siis ilmeisesti ärsyttävän myös LK:ta. Tämä tuntuu luonnolliselta, koska adrenaliini on eräs ACTH-erityksen fysiologinen kiihotin.

Astmaatikoille suoritettuja GKRK-tutkimuksia en ole käy-
tettävissäni olleesta kirjallisuudesta löytänyt.

Sokerirasituskokeita ekseemapotilailla ovat aikaisemmin suorittaneet m.m. HERLITZ (75), jonka mukaan aivan tuoreilla lapsi-ihottumatapauksilla glukositoleranssi on huomattavasti normaalia huonompi. 1,3 g/kg annoksella maksimikeskiarvo nousi 160 mg %:in asti. Ihottuman kestäessä arvot muutamassa viikossa jälleen normalisoituivat. SCHREUS (57) taas on toden-
nut lasten allergisissa ekseemoissa normaalin sokeritoleranssin, mutta jälkihypoglykemia ja Staub-efekti puuttuivat usein.

Samaan tulokseen on päätynyt HÜLLSTRUNG (58). URBACH ja GOTTLIEB ovat aikuisilla neurodermatiittipotilailla todenneet glukoositoleranssin jonkin verran lisääntyneen (81).

OMAT TUTKIMUKSET.

Metodiikka.

Potilaat ovat juoneet 20 %:sena glukoosivetenä 2 g glukosia ruumiinpainon kiloa kohden ja saman annoksen uudelleen $1\frac{1}{2}$ tunnin kuluttua. Vs-arvo on määrätty 0, 30, 60, 90, 120, 150 ja 180 min. kuluttua.

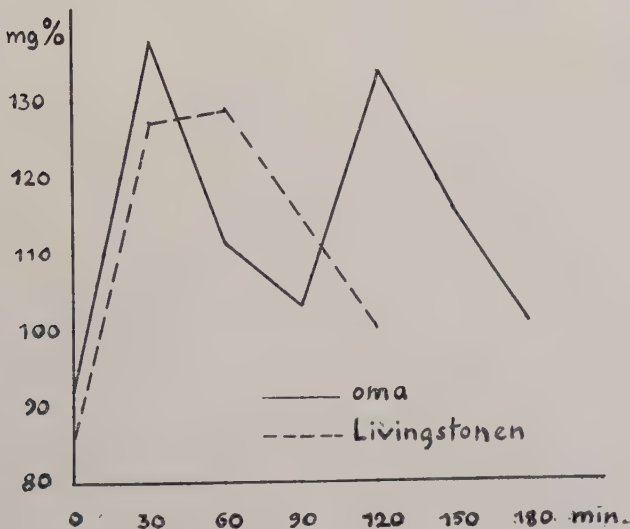
Astmapotilaat.

Kaikkiaan 37 astmapotilaille tehtiin glukoosikaksoisrasituskoet (GKRK) yhteensä 50 kertaa.

Alle 8-vuotiaita potilaita sisältyy materiaaliin kaikkiaan 5. Kaikki kokeet näille tehtiin kohtausvapaana periodina.

Keskiarvo heidän rasituskäyrästään muodostui seuraavaksi:

92,0 138,2 111,4 103,9 133,6 116,0 101,4.



Alle 8 v. astmapotilaiden ka. käyrä

Vertailukohteeksi olen kuvaan piirtänyt myös LIVINGSTONEN 1,75 g/kg annoksella alle 2 vuotiailla normaalilapsilla saaman käyrän. Vs:n nousu tässä on täysin samaa suuruusluokkaa.

SOMERSALON normaalikäyrään verrattaessa, joka on tehty samanikäisillä lapsilla, ovat käyrät myös huomattavan samanmuotoiset, lähtöarvo SOMERSALON käyrässä vain on matalampi. Mielestäni on saamani keskiarvokäyrää pidettävä jokseenkin normaalina. Jälkihypoglykemiaa ei esiintynyt kellään.

Yli 8 vuotiaille astmapotilaille on kohtausvapaana aikana tehty GKRRK kaikkiaan 24:lle. Keskiarvokäyrä näistä muodostui seuraavaksi:

97,6 138,7 121,8 106,4 131,7 115,0 98,2.

Käyrä on siis täysin aikaisemmin tehtyjen tutkimusten normaaliarvojen mukainen. Vain yhdellä potilaalla, 18 vuotiaalla, Staub-efekti puuttui. Jos jaetaan tapaukset vaikeusasteen mukaan kahteen ryhmään siten, että aikaisemmin mainituin jakoperustein I ja II ryhmä kuuluvat yhteen ja toisena on III ryhmä, muodostuvat keskiarvokäyrät seuraaviksi:

I—II	98,8	138,3	120,1	109,4	133,8	114,8	97,5	12 tap.
III	96,4	139,1	123,5	104,3	129,7	115,1	99,0	12 »

Taudin vaikeutuminen ei siis ole vaikuttanut glukoositoleranssiin.

Kohtausperiodin aikana on GKRRK tehty yhteensä 14:lle potilaalle, yhdelle näistä kaksi kertaa. Keskiarvokäyrä näistä muodostui seuraavaksi:

99,9 154,3 136,7 121,4 145,0 130,3 114,2

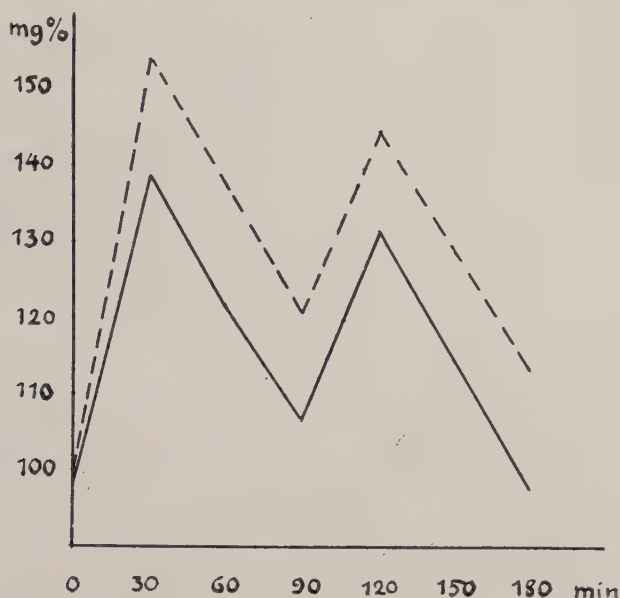
Staub-efekti puuttui neljältä potilaalta.

Verrattaessa tätä käyrää kohtausvapaan periodin keskiarvokäyrään näyttää siis siltä, että astmakohtaus huonontaa glukoositoleranssia.

Jos jälleen jaetaan tapaukset vaikeusasteen mukaan ryhmiin samalla tavoin kuin edellä, muodostuvat keskiarvokäyrät seuraavanlaisiksi:

I—II	102,7	146,0	132,0	122,0	148,0	130,0	113,5	4 tap.
III	98,7	157,6	138,6	121,3	143,5	130,4	114,5	10 »

Näyttää siis siltä, että kohtauksen vaikeutuessa glukoositoleraansi yhtä huononee.



Astmakohtauksen vaikutus glukoositoleranssiin.

-----: kohtausperiodin aikana

———: kohtausvapaana aikana.

Astma + ekseemapotilaat

GK RK on tehty 5:lle sekä astmaa että ekseemaa sairastavalle potilaalle. 2 näistä oli alle 8 v. Heidän keskiarvokäyräkseen muodostui: 103,8 153,4 167,8 131,2 159,6 145,2 118,0. Käyrä on siis muuhun materiaaliin verrattuna erittäin korkea, jopa korkeampi kuin »puhtailla» astmatapauksilla kohtauksen aikana.

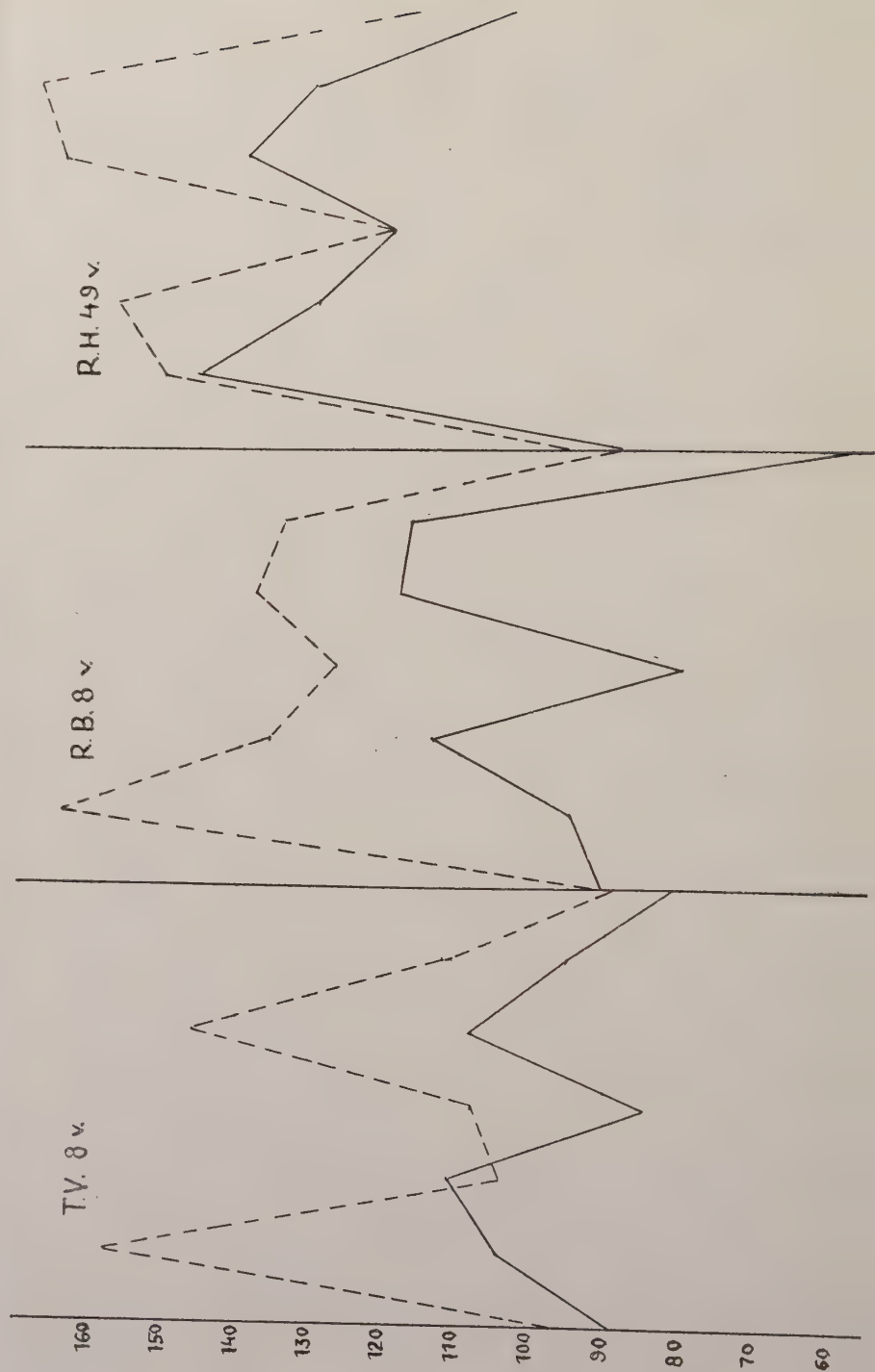
Ekseemat

GK RK on tehty kaikkiaan 13:lle allergista ekseemaa potevalle. Kaikki olivat sairastaneet ekseemaa yli 3 kk.

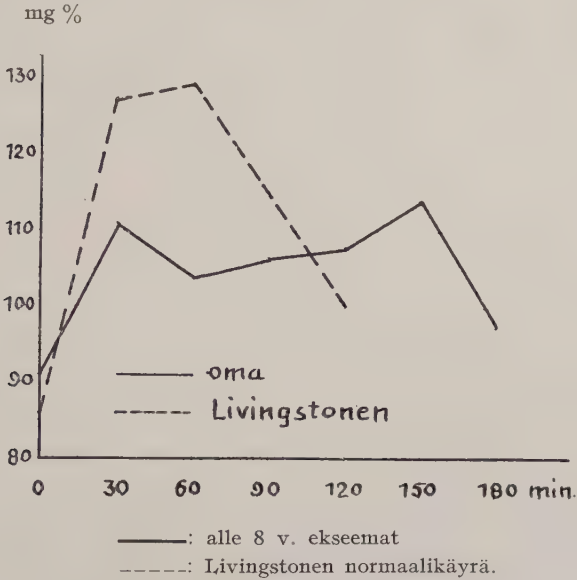
Alle 8 vuotiaita (6 alle 2 v.) oli näistä 8. Näillä tehtyjen kokeiden keskiarvokäyrä muodostui seuraavaksi:

90,9 111,0 104,4 106,8 107,5 114,0 97,4.

Eräitten yksityisten potilaiden kokeissa astmakohtauksen sokeritoleranssia huonontava vaikutus näkyy varsin voimakkaana.



Käyrä on siis verrattuna LIVINGSTONEN 1,75 g/kg annoksella tekemiin normaalimateriaalikokeisiin huomattavan matala. Lisäksi keskiarvokäyrässään Staub-efekti puuttuu. Yksityisissä tapauksissa Staub-efekti puuttui 6:lta.



Yli 8 vuotiaita ekseemapotilaita on vain viisi, joiden keskiarvokäyrä muodostui seuraavaksi:

99,4 146,2 118,2 109,8 137,4 129,4 107,6.

Käyrä osoittaa siis täysin normaalia glukoositoleranssia. Kuitenkin yksityisissä tapauksissa kolmelta näistä viidestä Staub-efekti puuttui.

Allergista riniittiä sairastavia potilaita on tutkittu kolme, joiden rasituskokeet esitän seuraavassa:

A.H.	104	149	123	120	135	118	101	23 v.
M.Ö.	97	204	155	141	172	152	133	37 v.
G.L.	110	148	87	93	132	128	116	49 v.

T o t e a m u k s e t.

Paasto-vs-arvot olivat kaikilla normaalirajojen sisällä. Kohtausvapaana aikana astmaatikkojen glukoositoleranssi oli jok-

seenkin normaali. Astmakohtaus ilmeisesti nostaa jonkin verran vs:n paastoarvoa ja huonontaa glukoositoleranssia.

Myös astman komplikoituminen ekseemalla näyttää huonontavan glukoositoleranssia.

Alle 8 vuotiailla ekseemapotilailla oli erittäin matalat sokerasituskäyrät, yli 8 vuotiaitten ryhmällä sensijaan normaalit. Kaikilla ekseemapotilailla oli taipumus Staub-efektin puuttumiseen.

Jälkihypoglykemiaa esiintyi vain kahdessa tapauksessa.

TULOSTEN JOHDOSTA.

Materiaalini astmaatikoilla oli vastoin kaikkia aikaisempia tutkimuksia melko korkea paasto-vs-arvo ja jokseenkin normaali glukoositoleranssi. Tämän täytynee johtua siitä, että materiaalini potilaat kaikki olivat sairaalahoidossa, kun taas aikaisemmat tutkijat ovat todennäköisesti tehneet kokeensa polikliinisesti. Ainakin RÄIHÄN tutkimusten suhteen tiedän näin olleen.

Astmakohtauksen vs:a nostava ja glukoositoleranssia huonontava vaikutus voi käsittääkseni johtua jostakin seuraavista syistä:

1) Adrenaliininerityksen lisääntymisestä. Tämän syynä taas voi olla astmakohtauksen aiheuttama psyykinen ärsytys, anoxia tai mahdollisesti histamiininvapautuminen, jonka tiedetään aiheuttavan adrenaliinierityksen lisääntymistä (77). SELYEN (19) mukaan kaikenlaiset kehoamme kohtaavat »stressit» aiheuttavat adrenaliinineritystä, ja varmaan astmakohtaus ja mahdollisesti jo siihen johtavat tekijät ovat tällaisia.

2) LK:n steroidien erityksen lisääntyminen voisi myös aiheuttaa tällaiset muutokset glukoositoleranssissa lisäämällä glykoneogeneesiä. Adrenaliininerityksen lisääntyminen johtaa jo sinänsä LK:n aktiviteetin lisääntymiseen hypofyyisin etulohkon välityksellä. GORDONIN (22) mukaan »stress» myös adrenomdulektomoidulla aiheuttaa LK:n hyperaktiviteettia, joten on erittäin todennäköistä, että näin tapahtuu myös allergisen reaktion aikana. Ainakin anafylaktisessa sokissa on näin. (19)

LK:n vaikutuksen puolesta puhuu myös se, että vaikutus on huomattavissa vielä vuorokaudenkin kuluttua kohtauksen akuutista vaiheesta.

3) Kolmanneksi allerginen reaktio voi mahdollisesti histamiinivapautumisen kautta vahingoittaa maksaa vähentäen sen työtehoa. Histamiinisokissahan maksan verenkierto vaikeutuu venöösisen staasin vuoksi.

4) Kohtauksen vuoksi annetut adrenaliini tai sen lähisukulaislääkkeet voivat tietenkin aiheuttaa samanlaisen reaktion kuin endogeeninen adrenaliininerityksen lisääntyminen. Että lääkkeet yksinään eivät ole syytä huomattuihin kohtauksen vaikutuksiin, käy selville siitä, ettei useissa lievissä tapauksissa ole annettu mitään lääkkeitä ja silti on huomattu samat muutokset glukoositoleranssissa.

Lisäksi insuliininerityksen vähentyminen tai tyreoidaan toiminnan lisääntyminen voisivat kenties aiheuttaa samantapaisia muutoksia, mutta mikään ei puhu tällaisten tekijöiden puolesta.

Tuntuu todennäköiseltä, että pääasiallisina syinä ovat adrenaliininerityksen lisääntyminen ja tämän sekä psyykisten vaikutteitten ACTH:n välityksellä aiheuttama LK:n aktiviteetin lisääntyminen. Lisäksi annetut lääkkeet lienevät osaltaan vaikuttaneet tuloksiin.

Astman komplikationa esiintyvän ekseeman glukoositoleranssia huonontava vaikutus lienee samalla tavoin selitettävissä kuin astmakohtauksen vaikutus.

Alle 8 vuotiailla ekseemapotilailla rasituskäyrät olivat selvästi normaalia matalammat. Tähän voi olla syynä joko huono resorptio suolesta tai maksan nopea sokerin absorptio. Ensinmainittu selitys tuntuu todennäköisemmältä.

ADRENALIINIRASITUSKOKEET (ARK).

Teoriaa.

Adrenaliini nostaa vs:a nopeuttamalla maksaglykokeenin hajoamista sokeriksi. Tästä on osoituksena, että hepatektomoidulla koe-eläimellä adrenaliini ei vaikuta vs:in (82).

Normaaliarvot.

ARK:ssa ovat aikaisemmat tutkijat yleensä käyttäneet annosta 0,014 mg ruumiinpainon kiloa kohden ruiskutettuna lihakseen. Tulokset ovat varsin yhtäpitäviä. STUCKSDORFF (83) sanoo vs:n tällä annoksella normaalisti nousevan 47—125 mg $\%$. LÖVEGREN (84) on todennut normaalinousun rajoiksi 46—102 mg $\%$. GEILL (85) nousun alarajaksi 46 mg $\%$.

Aikaisemmat tutkimukset allergisilla potilailla.

SCHREUS (57) ja HÜLLSTRUNG (58) ovat suorittaneet allergista ekseemaa potevilla lapsilla ARK:ita todeten yleensä normaalia matalampia vs:n nousuja. HÜLLSTRUNG sai keskiarvoksi 32,2 mg $\%$:n nousun.

Astmaatikoille suoritettuja ARK:ita en ole kirjallisuudesta löytänyt.

OMAT TUTKIMUKSET.

Metodi.

Adrenaliinia on annettu aamulla yön paaston jälkeen lihakseen 0,014 mg/kg, ei kuitenkaan suurempaa annosta kuin 0,7 mg. Vs-arvot on määrätty 0, 10, 20, 40, 60 ja 120 min. kuluttua.

Astmapotilaita materiaaliin kuuluu kaikkiaan 56, joille ARK on tehty yhteensä 72 kertaa. Koska en kirjallisuudesta ole löytänyt mainintaa eri ikäkausina ilmenevästä erilaisesta reagoinnista adrenaliinille eikä suoritetuissa kokeissakaan ole

ilmennyt selviä eroja, en ole jakanut materiaalia eri ikäryhmiin. Sensijaan olen entistä jakoperiaatetta noudattaen jakanut aineiston eri vaikeusryhmiin.

I, lievimpään ryhmään kuului 8 potilasta, joilla vs:n nousun keskiarvoksi tuli 51,2 mg %. Alle 45 mg % nousi vs 4:llä.

II, keskivaikeitten ryhmään kuului 29 potilasta, joista kolmelle tehtiin ARK kahdesti. 24 koetta tehtiin kohtausvapaana periodina, 8 kohtausperiodin aikana.

Kohtausvapaana aikana tehtyjen rasituskokeitten keskiarvo oli 48,0 mg %:n nousu, ääriarvot 90 ja 5. Kohtausperiodin aikana otettujen keskiarvo oli 73,3 mg %:n nousu, ääriarvot 108 ja 44 mg %.

Keskiarvoja laskettaessa on niitten potilaiden kohdalta, joille on tehty useampi koe, käytetty kohtausvapaana tai kohtausperiodin aikana tehtyjen kokeiden keskiarvoa.

Kohtausvapaana aikana suoritetuissa kokeissa 12/24 vs. nousi vähemmän kuin 45 mg %. Kohtausperiodin aikana suoritetuissa 1/8:sta.

III, vaikeimmin sairaitten ryhmään kuului 13 potilasta, joille tämä koe tehtiin kaikkiaan 25 kertaa; 13 kertaa ahdistusvapaana aikana ja 12 kertaa kohtausperiodin aikana.

Keskiarvo kohtausvapaana aikana tehdyistä kokeista oli 50,6 mg %:n nousu, ääriarvot 92 ja 24 mg %.

Keskiarvo kohtausperiodin aikana tehdyistä oli 55,6 mg %:n nousu, ääriarvot 91 ja 21 mg %.

Vs. nousi alle 45 mg % kohtausvapaana aikana 4/13 ja ahdistusperiodin aikana 5/12.

Sekä astmaa että ekseemaa sairastavista potilaista tehtiin 8:lle ARK, kahdelle näistä astmakohausperiodin aikana. Näillä vs. nousi toisella 30 mg %, toisella 54 mg %. Muitten keskiarvoksi tuli 51,1 mg %:n nousu, ääriarvot 72 ja 23 mg %. Vain yhdellä vs. nousi vähemmän kuin 45 mg %.

Allergista ekseemaa sairastavia kuului koesarjaan 22. Näille suoritettujen kokeiden keskiarvoksi tuli 48,9 mg %:n nousu. Vs. nousi vähemmän kuin 45 mg % 11/22.

Neljälle *allergista riniittiä* potevalle tehtiin ARK. Keskiarvoksi tuli 71,3 mg %:n nousu, se oli kaikilla yli 45 mg %. Kellään ei nuha kokeen aikana ollut erikoisen akuutissa vaiheessa.

Toteamukset.

Kaikissa ryhmissä, lukuunottamatta pientä riniittien ryhmää, adrenaliini on nostanut vs:a normaalia vähemmän. Selvin tämä huomio oli ekseemapotilaiden ryhmässä, jossa tasan puolella vs. nousi vähemmän kuin 45 mg %, mitä arvoa aikaisemmat tutkijat pitävät normaalin alarajana.

Astmakohtaus voimisti adrenaliinireaktiota lievemmissä tapauksissa, mutta ei enää vaikeimmissa.

TULOSTEN JOHDOSTA.

Adrenaliinireaktion voimakkuuteen vaikuttaa ensinnäkin maksan glykokeenipitoisuus, toiseksi herkkyys, millä maksa reagoi adrenaliinille, ja kolmanneksi koko elimistön reaktio syntyvälle hyperglykemialle.

Maksan glykokeenipitoisuutta vähentävät pitkä paasto ja runsas HH:n palaminen kudoksissa. Nämä tekijät tuskin kuitenkaan tulevat kysymykseen tässä esitetyn materiaalin suhteen.

Toiseksi maksan glykokeenipitoisuuteen vaikuttaa glykoneogeneesin määrä, jota säättää lisämunuaiskuoren ja jossain määrin myös tyreoidaan toiminta. Molempien eritteet kiihdyttävät glykoneogeneesia, joten niiden puute aiheuttaa maksan glykokeenipitoisuuden vähenemistä ja mataloituneen vs-reaktion adrenaliinille. Lisäksi tyreoidiini vaikuttaa maksan reaktioon adrenaliinille myös tekemällä maksan glykokeenin vähemmän stabiiliksi. Siis hypotyreosisissa adrenaliini nostaa vs:a tavallista vähemmän.

Infektio itse maksassa madaltaa varsin huomattavasti adrenaliinireaktiota. ARK:tta on käytetty jopa maksafunktiokoena. Sensijaan akuutti infektio muualla voi jopa voimistaakin adrenaliinireaktiota lisämunuaiskuoren toiminnan kiihtymisen välityksellä.

Adrenaliinihyperglykemian synnyttämään reaktioon osallistuvat samat tekijät kuin sokerirasituskokeen hyperglykemian vastaavaan reaktioon.

Adrenaliinireaktio on siis varsin monimutkainen ja monesta tekijästä riippuva, mutta yleensä pidetään ARK:tta lähinnä maksan glykokeenipitoisuuden mittana.

Astman eri vaikeusasteissa pysyi vs:n nousu kohtausvapaana aikana jokseenkin samana ollen kaikissa varsin matala. Lievemmissä tapauksissa ero kohtausvapaan ja ahdistusperiodin välillä oli selvä, mutta vaikeimmissa tapauksissa tämä ero oli vähäisempi. Lievemmissä tapauksissa ilmennyt ero lienee selitettävissä samalla tavoin kuin kohtauksen aiheuttama glukoosintoleranssin huononeminen, siis lähinnä lisämunuaiskuoren aktiiviteetin lisääntymisen aiheuttamaksi. Vaikeimmissa tapauksissa nousu oli kohtauksista huolimatta vähäinen, mikä johtunee siitä, että vaikea tauti oli vähentänyt maksan glykogeenivarastoja, joten glykogeenia ei enää riittänyt voimakkaampaa reaktiota varten.

Toisaalta voi ajatella, että allerginen reaktio näissä vaikeimmissa tapauksissa on jo niin voimakkaasti vikuuttanut maksan entsyymisysteemejä, että tämä aiheuttaa reaktion mataluuden. Tätä vastaan puhuu kuitenkin kohtausvapaan ajan yhtä voimakas reaktio kaikissa ryhmissä.

Jatkuva adrenaliinin käyttö lääkkeenä vähentänee jonkin verran maksan glykogeenipitoisuutta. Adrenaliinin alkuvaikutushan vähentää sitä huomattavasti, mutta toisaalta lihasglykogeenin hajotessa syntyvä maitohappo sitoutuu vähitellen maksaan glykogeeniksi. Lisäksi adrenaliini lisää lisämunuaiskuoren toimintaa, mikä glykoneogeneesin lisääntymisen kautta myös edistää maksan glykogeenivaraston palautumista. Pitkällisen adrenaliininkäytön vaikutusta on näin ollen vaikea arvostella.

Koska lievät astmatapaukset ja ekseemapotilaat yleensä eivät ole saaneet tämänlaatuisia lääkkeitä, ei heillä tavattu vs:n vähäinen nousu voi johtua adrenaliinimedikaatiosta.

Koska sekundäärinen ihoinfektiio ekseematapauksissa usein on melko vaikeasti todettavissa ja se siis voi jäädä huomaamatta, tutkittiin sellaisen vaikutusta ARK:seen eräällä ekseemalapsella, jonka iho oli voimakkaasti infektioitunut. Hänelle tehtiin ARK kolmasti. Tuloksena oli 129, 98 ja 93 mg %:n nousu. Ihoinfektiot eivät siis voi olla ekseematapauksissa saatujen matalien reaktioiden syynä.

Astma- ja ekseemaryhmien huonon adrenaliinireaktion syyksi jää siis todennäköisesti maksan glykogeenivarastojen suhteellinen pienuus.

INSULIINIRASITUSKOKEET (IRK).

Teoriaa.

Insuliini aiheuttaa hypoglykemiaa nopeuttamalla lihasten sokerinsitomiskykyä, vähentämällä maksan glukoosineritystä ja vähentämällä glykoneogeneesiä. Rasituskoe ei kuitenkaan mittaa varsinaisesti insuliinin vaikutusta, vaan elimistön reagointia sen aiheuttamalle hypoglykemialle.

Insuliinilatenssiaika.

Insuliininantoa suoneen seuraa tavallisesti ensin 10—20 min. kestävä vs:n nousu, joka, ainakin pieniä annoksia käytettäessä, on sitä voimakkaampi mitä suurempaa insuliiniannosta käytetään. Tämän initiaalihyperglykemian kestoa, siis sitä aikaa, joka kuluu injektion antamisesta siihen hetkeen, jolloin vs. laskee alle alkuperäisen arvon, nimitetään insuliinilatenssiajaksi.

Tämän ajan pituuteen vaikuttaa kaksi eri tekijää:

1. Initiaalinen vs:n nousu johtuu insuliinipreparaatin sisältämästä, ilmeisesti pankreaksesta uutteeseen mukaantulleesta maksaglykokeenia hajoittavasta aineesta, jota on nimitetty m.m. glucagoniksi (86). Kiteinen insuliini ei aiheuta tätä nousua. Maksan eristäminen verenkierron piiristä estää täysin tämän initiaalisen vs:n nousun, joten sen täytyy johtua maksaglykokeenin hajoamisesta (87). Lisämunuaisekstirpaatio ei vaikuta initiaaliseen vs:n nousuun, joten nousu ei voi aiheutua reaktiivisesta adrenaliininerityksestä (88). Maksan täydellinen denervatio ei liioin vaikuta, joten vegetatiivisella tasapainolla tuskin myöskään on merkitystä tässä suhteessa (87). Tämä glucagoniksi nimitetty aine vaikuttaa siis maksaan ilmeisesti hyvin samantapaisesti kuin adrenaliini, sen glykokeenia hajoittavasti. Sensijaan se ei aiheuta lihasglykokeenin hajoamista (101). Glucagonin aiheuttaman maksaglykokeenin hajoamisen määrä on siis yksi latenssiajan pituuteen vaikuttavista tekijöistä.

2. Toisaalta kuluu tietty aika, ennenkuin insuliini alkaa nopeuttaa sokerin sitoutumista lihaksiin. Seuraavien syitten voi HIMSWORTHIN (89, 90) mukaan ajatella fysiologisesti aiheuttavan k.o. vaikutuksettoman ajan syntymiseen:

a) Tämä aika kuluu insuliinin siirtymiseen kudoksissa olevaan vaikutuskohteeseensa. Tällöin luulisi kuitenkin, että annoksen suurentaminen, t.s. verikonsentraation nostaminen, nopeuttaisi insuliinivaikutusta. Koska näin ei ole, hylkää HIMSWORTH tämän ajatuksen.

b) On mahdollista, että insuliini on ruiskutettaessa inaktiivista ja että kudoksissa olisi jokin sitä aktivoiva aine. Vaikutukseton aika kuluisi tähän aktivoimiseen.

c) On mahdollista, että kudoksissa on ainetta, joka estää insuliinin vaikutuksen. Tämä aine täytyy neutralisoida, ennenkuin insuliini pääsee alentamaan vs-arvoa. Tällaisena kudoksissa esiintyvänä anti-insulinäärisenä aineena HIMSWORTH, SCOTT (90) ja YOUNG (40) pitävät hypofyysin etulohkon glykotreoppista tekijää.

Arteriellin ja venöösisen veren sokeripitoisuuden ero pysyy vaikutuksettoman ajan muuttumattomana.

Jos sovelletaan jo usein aikaisemmin mainittua maksan toimintavalmiussääntöä insuliinilatenssiajan pituuteen vaikuttaviin tekijöihin, joudutaan ensinnäkin siihen, että silloin kun maksa alunperin on sopeutunut erittämään sokeria, siis suorittamaan glykoneogeneesiä, se reagoi voimakkaammalla sokrerinerityksellä glucagonille kuin jos se on sopeutunut sokerin varastoimiseen. Samaa ajatustapaa voi noudattaa, kun kyseessä on insuliinin vaikutus lihaskudokseen. Jos lihaksen entsyymisysteemit ovat sopeutuneet varastoimaan sokeria, kuten glukosin annon jälkeen, ilmenee insuliinin vaikutus nopeasti. Jos lihas on sopeutunut glykokeenin hajoittamiseen, kestää jonkin aikaa, ennenkuin insuliini ehtii muuttaa sen entsyymikoneiston sokerin varastoimisen vaatimaan työtapaan. Tämän kanssa sopii hyvin yhteen HIMSWORTHIN toteamus, että HH-rikas dieetti ja glukosin anto lyhentävät vaikutuksettoman ajan jopa 2 minuutiksi, joka on = veren kiertoaika. Paasto taas pidentää sitä (91).

Edellä sanotun mukaisesti paasto, joka synnyttää glykoneo-

geneesiä, voimistaa glucagonin vaikutusta. Toisaalta paasto pakottaa lihaksiston polttamaan jossain määrin omia varastojaan, mikä on omiaan pidentämään insuliinin vaikutuksetonta aikaa. Paasto siis näitten yhteistuloksena pidentää latenssiaikaa, HH-rikas dieetti lyhentää. Mahdollisesti myös vegetatiivisella hermostolla on osuutta latenssiajan määräytymisessä (92).

Latenssiajan pituus näyttää siis jossain määrin olevan käynnissä olevan glykoneogeneesin mitta.

Normaaliarvoja.

Latenssiaika.

HIMSWORTHIN (71, 91) tutkimuksista saa sen käsityksen, että n.s. vaikutuseton aika normaaliravinnolla useimmiten on yli 8 min.

KRAMERIN (93) mukaan initiaalinen vs:n nousu on normaalisti n. 10—20 %. HILLERIN normaaliaineistossa keskimääräinen nousu oli 22 % (92). Molemmat käyttivät 0,5 yksikköä insuliinia ruumiinpainon kiloa kohden, t.s. 5 kertaa suurempaa annosta kuin seuraavassa esitettävissä kokeissa.

Vs:n kokonaislasku.

Verensokerin kokonaislasku IRK:ssa on LUFTIN (94) normaalimateriaalissa ollut 45,4 %. Hän käytti kokeissaan 10 yksikköä insuliinia. OLSEN ja HUETZEL (95) pitävät 39 % laskua normaalina 0,1 yksikköä/kg käytettäessä. MEYERIN ja MELZL'in mukaan (96) on insuliiniherkkydessä olemassa fysiologisestikin huomattavan suuria eroja. Yleensä ollaan sitä mieltä, että 0,1 yks./kg normaalisti aiheuttaa enintään 50 %:n laskun vs:ssa.

Aikaisemmat tutkimukset allergikoilla.

Aikaisempia IRK-tutkimuksia allergikoilla olen kirjallisuudesta löytänyt vain astmaatikoilla tehdyt ARNOLDSSONIN ja PIKORNIN kokeet (97). Heidän materiaaliinsa kuului 50 astmaattikkoa, joista 31 oli täysin insuliiniresistenttiä, t.s. 15 yks., jota annosta he käyttivät, ei aiheuttanut juuri minkäänlaista vs:n laskua. Latenssiajan määrittäjiä allergikoilla en ole kirjallisuudesta löytänyt.

OMAT TUTKIMUKSET.

Metodi.

IRK:t on suoritettu seuraavasti: potilaille on aamulla yön paaston jälkeen annettu suoneen 0,1 yksikköä insuliinia ruumiinpainon kiloa kohden. Vs. määritykset on tehty 0, 3, 6, 9, 12, 15, 35, 60 ja 90 min. kuluttua.

Vertailumateriaali.

Normaaliarvojen saamiseksi* varsinkin latenssiajan ja initiaalinessuhteen on tehty IRK 15:llä terveellä henkilöllä. Nämä ovat osittain olleet sairaalan henkilökuntaa, osittain potilaiden vanhempia, osittain kokeet on suorittanut tri SOMER-SALO Lastenkliniikalla terveillä lapsilla. Näinollen useimmat näistä eivät ole olleet sairaalahoidossa, joten heidän ruokavalionsa ei ole ollut sama kuin potilaiden. Valtaosa on kuitenkin ollut samantapaisessa laitospuonituksessa, joten ero ravinnon laadussa ei käsittääkseni ole voinut oleellisesti vaikuttaa tulokseen.

Tässä kontrollimateriaalissa vs:n kokonaislaskun keskiarvo oli 38,4 %. Initiaalinessuhteen keskiarvo 7,8 %. Latenssiaika oli alle 3 min. yhdessä tapauksessa, alle 6 min. 3:ssa, alle 9 min. 7:ssä, alle 12 min. 2:ssa ja yli 12 min. 2:ssa tapauksessa. Yksikään ei saanut erikoisen voimakkaita oireita.

Astmat.

Astmapotilaita oli kaikkiaan 67, joille koe tehtiin yhteensä 90 kertaa.

Koska en ole voinut tässä materiaalissa eri ikäryhmillä todeta ainakaan selviä eroja insuliiniherkkyydessä, en ole jakanut materiaalia lainkaan iän, vaan yksinomaan vaikeusasteen mukaan kolmeen ryhmään edelliselostetuin perustein.

I, lievimpään ryhmään kuului 7 potilasta, joilla vs:n kokonaislaskun keskiarvoksi tuli 27,8 %. Initiaalinessuhteen keskiarvo oli 13,7 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 1:llä, alle 6 min. 3:lla, alle 9 min. 2:lla ja alle 12 min. 2:lla. Kaikki kokeet tehtiin kohtausvapaana periodina.

II, keskivaikeaan ryhmään kuuluville tehtiin kohtaus-

vapaana aikana IRK 30 potilaalle yhteensä 33 kertaa. VS:n kokonaislaskun keskiarvoksi saatiin 34,4 %. Tätä laskettaessa on jälleen käytetty niitten potilaiden kohdalla, joille koe oli tehty kahdesti, näistä saatua keskiarvoa. Initiaalinousun keskiarvo oli 9,2 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 4:llä, alle 6 min. 16:lla, alle 9 min. 9:llä, alle 12 min. 2:lla ja alle 15 min. 2:lla.

Kohtausperiodin aikana tehtiin koe tähän ryhmään kuuluvista kaikkiaan 10:lle. Vs:n kokonaislaskun keskiarvoksi tuli 33,4 %. Initiaalinousun keskiarvo oli 10,0 %. Latenssiaika ei ollut alle 3 min. yhdelläkään, alle 6 min. yhdellä, alle 9 min. 6:lla, alle 12 min. 3:lla.

Kaikkiaan kuusi tähän ryhmään kuuluvaa potilasta sai niin voimakkaita hypoglykeemisia oireita, että koe oli keskeytettävä. Pääasialliset oireet olivat väsymys, huimaus, pelko, voimakas hikoilu ja kahdella sekavuus. Neljä näistä kokeista tehtiin kohtausvapaana aikana, kaksi lievän kohtauksen aikana.

III, vaikeimpaan ryhmään kuuluvista potilaista tehtiin IRK kohtausvapaana aikana 18:lle potilaalle yhteensä 30 kertaa. Vs:n laskun keskiarvoksi tuli 40,8 %. Initiaalinousun keskiarvoksi 3,6 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 13 tapauksessa, alle 6 min. 13:ssa, alle 9 min. 4:ssä, alle 12 min. 1:ssä.

Ahdistusvaiheen aikana tehtiin tämä koe 8:lle potilaalle yhteensä 10 kertaa. VS:n kokonaislaskun keskiarvo oli 39,9 %, initiaalinousun 4,3 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 3:lla, alle 6 min. 3:lla, alle 9 min. 2:lla ja alle 12 min. 2:lla.

12 tapauksessa koe oli keskeytettävä voimakkaitten oireitten vuoksi. Kaksi potilasta meni tajuttomaksi.

Seitsemässä tapauksessa vs. laski enemmän kuin 50 % alkuvasta. Näistä kuudessa tapauksessa IRK tehtiin kohtausvapaana periodina.

Sekä astmaa että ekseemaa sairastavia oli 8 potilasta, joille tehtiin IRK yhteensä 11 kertaa. Vs:n kokonaislaskun keskiarvo oli 37,0 %. Initiaalinousun keskiarvo 7,0 %. Latenssiaika alle 3 min. 2 tapauksessa, alle 6 min. 6:ssa, alle 9 min. 3:ssa tapauksessa. Kukaan näistä ei saanut erikoisen voimakkaita oireita.

24 ekseemapotilaalle tehtyjen IRK:tten vs:n kokonaislaskun keskiarvo oli 34,5 %. Initiaalinousun keskiarvo 6,0 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 5:ssä tapauksessa, alle 6 min. 8:ssa, alle 9 min.

8:ssa, alle 12 min. 2:ssa ja yli 12 min. 1:ssä tapauksessa. Neljässä tapauksessa koe oli keskeytettävä voimakkaiden oireiden vuoksi. Yksi potilaista meni tajuttomaksi.

Allergista riniittiä sairastavia tutkittiin 4 potilasta, joista yhdelle tehtiin koe kaksi kertaa. Vs:n kokonaislaskun keskiarvo oli 33,3 %. Initiaalinousun keskiarvo 8,7 %. Latenssiaika oli alle 3 min. 1:ssä tapauksessa, alle 9 min. 2:ssa, alle 12 min. 2:ssa.

Toteamukset.

Kontrollimateriaalin antama tulos on täysin samaa suuruusluokkaa aikaisempien tutkijoiden saamien tulosten kanssa, joten sitä pienuudesta ja kirjavuudesta huolimatta voinee pitää jonkinlaisena vertailukohtena.

Astmat.

Lievillä astmapotilailla insuliini ilmeisesti aiheuttaa tavallista heikomman reaktion, tai oikeammin sanoen elimistö reagoi nopeasti hypoglykemialle. Taudin vaikeutuessa reaktio hypoglykemialle huononee ja on eräissä vaikeimmissa tapauksissa jopa normaalia huonompi.

Initiaalinousu oli lievemmissä tapauksissa lähes kaksi kertaa suurempi kuin kontrollimateriaalissa. Taudin vaikeutuessa se pieneni ja oli vaikeimmassa ryhmässä n. puolet kontrolliarvosta.

Latenssiaika oli lievien ryhmässä suunnilleen yhtä pitkä kuin kontrollimateriaalissa. Taudin vaikeutuessa se lyheni.

Astmakohtauksen vaikutus.

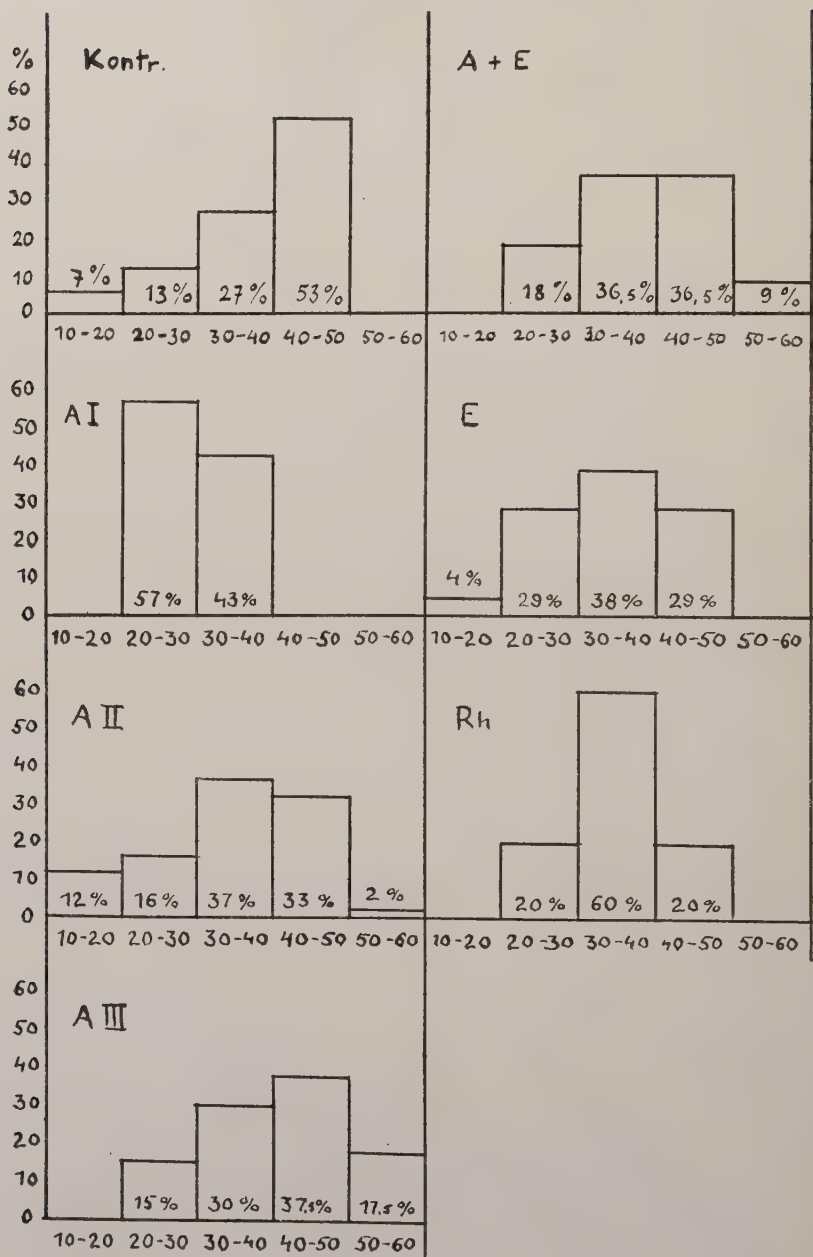
Astmakohtauksen vaikutus vs:n kokonaislaskuun oli hyvin pieni, lähinnä se hiukan voimisti reaktiota hypoglykemialle. Vaikutus initiaalinousuun oli samoin sangen pieni, lähinnä kohtaus voimisti sitä.

Latenssiaikaa astmakohtaus sensijaan selvästi pidensi.

Sekä astmaa että ekseemaa sairastavat reagoivat muissa suhteissa normaalien tavoin, vain latenssiaika oli lyhentynyt.

Pelkkää ekseemaa sairastavat reagoivat jonkin verran

Vs:n kokonaislasku IRK:ssa rykmittäin.

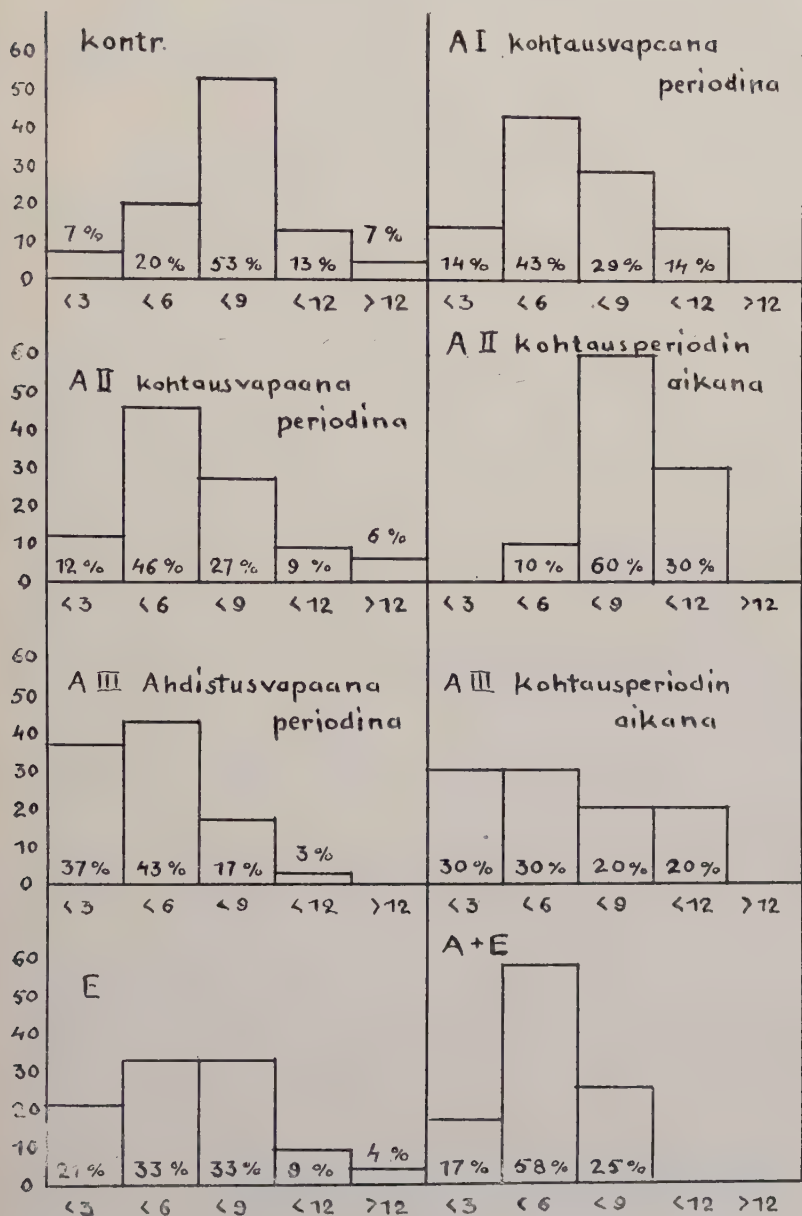


Abscissa = Vs:n kokonaislasku %:na lähtöarvosta.

Ordinata = Tapausten lukumäärä %:na ryhmän kokonaismäärästä.

A = Astma. E = Ekseema. Rh = Riniitti.

Insuliinilatenssiaika rykmittäin.



Abscissa = Insuliinilatenssiaika minuuteissa.

Ordinata = Tapausten lukumäärä %:na ryhmän kokonaismäärästä.

A — Astma. E = Ekseema. Rh = Riniitti.

kontrolliarvoja vähäisemmällä vs:n laskulla. Latenssiaika sensijaan oli heilläkin selvästi lyhentynyt.

Allergista riniittiä sairastavien potilaiden reaktio oli samantapainen kuin lievää astmaa sairastavien.

TULOSTEN JOHDOSTA.

IRK:lla mitataan elimistön reagentia hypoglykemialle. Sen muotoutumiseen vaikuttavat siis ensinnäkin kaikki vasta-regulatoriset voimat:

- 1) Hypoglykemian aiheuttama adrenaliinin erityis.
- 2) Glykoneogeneesiä kiihdyttämällä vs:iin vaikuttavien L.K:n steroidien ja thyreoidiinin erityksen lisääntyminen.

Nämä vaikuttavat kaikki maksan välityksellä, jonka reaktio ja glykogeenivaraston suuruus ovat siis keskeisessä asemassa.

Reaktioon vaikuttaa myös insuliinin inaktivoitumisnopeus kehossa. Tärkein insuliinin hajoittajista on todennäköisesti redusoitu glutationi.

Insuliiniherkkyys vaihtelee myös eri konstitutiotyyppien mukaan. WINKLERIN (97) mukaan vs. insuliiniannon jälkeen pyknikoilla laskee vähemmän ja nousee jälleen nopeammin kuin leptosomeilla ja atleetikoilla.

Ravinnon laatu vaikuttaa myös, kuten jo edellä on mainittu, reagenttiin hypoglykemialle; HH-rikas dieetti lisää insuliiniherkkyttä, HH-köyhä vähentää sitä, ellei maksan glykogeeni-varasto ole kovin niukka.

Akuutti infektio vähentää insuliiniherkkyttä, luultavasti lisäämällä lisämunuaiskuoren aktiviteettia (95).

Yksilön insuliiniherkkyys vaihtelee eri vuorokaudenaikoina, mikä johtuu koko elimistön vuorokausirytmistä (96). Insuliiniherkkyys on vähäisin aamulla ja suurin päivällä.

Näistä kaikista tekijöistä tulee tässä yhteydessä lähinnä kyseeseen ensinnäkin hormonaali tasapaino.

Alkavissa, lievisä astmatapauksissa todettu vähäinen reaktio insuliinille voisi johtua hypoglykemian aiheuttamasta tavallista nopeammasta ja runsaammasta adrenaliinin erityksestä. Taudin vaikeutuessa ilmenevä insuliiniherkyyden lisääntyminen johtuisi tällöin adrenaliinin erityksen vähenemisestä.

Samoin lisämunuaiskuoren reagoitokyky ja sen vaikutus maksan glykogeenipitoisuuteen voisi vastaavalla tavalla osallistua insuliiniherkkyydessä todettujen muutosten kehittymiseen.

Mikään ei viittaa tyreoidaan mahdolliseen osuuteen.

ARK:ssa todettu heikko reaktio adrenaliinille viittaa lähinnä maksan glykogeenivarastojen pienuuteen myös lievissä tapauksissa, joten tästä ei löydy selitystä taudin vaikeutuessa tapahtuville insuliiniherkkyyden muutoksille.

Tutkimuksia allergikkojen kudosten glutationipitoisuudesta en ole kirjallisuudesta löytänyt. Se lienee läheisesti kytkeytynyt lisämunuaiskuoren toimintaan (47).

ARNOLDSSONIN ja PIPKORNIN (97) tutkimusten mukaan suurin osa astmaatikoista kuuluu rakenteeltaan lähinnä leptosomien ryhmään. Tämän vaikutelman olen myös saanut selvästi omasta materiaalistani. Astmaatikoilla pitäisi siis olla taipumus voimakkaaseen insuliinireaktioon. Materiaalini leptosomivoittoisuus ei siis myöskään selitä saamiani tuloksia.

Ravinnon HH-pitoisuus vaihteli niin vähän, että sen mielestäni voi jättää huomiotta.

Infektio on tekijä, jonka primäärisesti luulisi vaikuttavan tuloksiin; allergikothan ovat varsin herkkiä infektioille. Selvästi todettavan infektion aikana ei rasituskokeita lainkaan tehty. Sensijaan materiaaliin sisältyi kaikkiaan 8 potilasta, joilla La oli kokeen aikana yli 20, vaikkei mitään infektiopesäketä voitu löytää. Koska näitä kuului kuhunkin ryhmään vain pari kolme, on vaikea saada käsitystä siitä, onko tämän korkean La:n aiheuttaja vaikuttanut myös insuliiniherkkyyteen. Näiden 8:n joukossa oli sekä heikosti että voimakkaasti reagoivia, joten näillä saadut tulokset eivät vaikuta olennaisesti lopullisiin keskiarvotuloksiin.

Mitä erilaatuisimmat aivovioittumat voivat muuttaa insuliini- ja adrenaliinirasituskokeiden aiheuttaman vs-reaktion jopa täysin päinvastaiseksi (99). Tässä yhteydessä tulee lähinnä mieleen häiriö hypothalamuksessa.

Astman komplikoituminen ekseemalla näyttää hiukan lisäävän insuliiniherkkyyttä ja lyhentävän latenssiaikaa, jos otetaan lähtökohdaksi muitten, yhtä vaikeata astmaa sairastavien potilaiden reagoititapa.

Ekseemapotilaiden vs:n lasku oli jonkin verran normaali-materiaalin laskua vähäisempi, t.s. jokseenkin yhtä voimakas kuin keskivaikeiden astmaatikkojen. Pitäisin todennäköisenä, että ekseemapotilaillakin tapahtuu sama siirtyminen taudin alkuvaiheissa esiintyvistä relatiivisesta insuliiniresistenssistä taudin vaikeutuessa vähitellen lisääntyvään insuliiniherkkyyteen.

YHTEENVETO KAIKISTA KOKEISTA.

Astmat.

Aikaisempien tutkijoiden toteamaa jonkin verran normaalia matalampaa paasto-vs-arvoa en ole omassa materiaalissani voinut todeta. Kohtausvapaana aikana tehtyjen määritysten keskiarvo oli päinvastoin korkeahko normaaliarvo.

Kohtausvapaana periodina astmaatikkojen glukositoleranssi oli jokseenkin normaali kaikissa vaikeusryhmissä. Nämä aikaisemmista tutkimuksista poikkeavat tulokset johtunevat, kuten jo aikaisemmin mainittiin, siitä, että oman materiaalini potilaat olivat sairaalahoidossa.

Adrenaliini nosti vs:a ahdistusvapaana aikana normaalia vähemmän. Taudin vaikeutuminen ei vaikuttanut kohtausvapaan ajan reaktioon.

Insuliinille lievät tapaukset reagoivat normaalmateriaalia vähemmän. Taudin vaikeutuessa insuliiniherkkyys lisääntyi, eräissä vaikeimmissa tapauksissa jopa normaalia suuremmaksi.

Insuliinin aiheuttama initiaalinessu kehittyi taudin vaikeutuessa päinvastoin. Lievimmissä tapauksissa se oli lähes kaksi kertaa vertailumateriaalin arvoa suurempi, vaikeimmissa siitä n. puolet.

Insuliinilatenssiaika oli kaikissa ryhmissä lyhyt, ja lyheni jatkuvasti taudin vaikeutuessa. Varsinkin vaikeimmissa tapauksissa potilaat saivat normaalia helpommin hypoglykeemisiä oireita.

Astmakohtauksen vaikutus.

Astmakohtaus nosti kokeitteni mukaan vs:a, huononsi glukositoleranssia, lievässä ja keskivaikeissa tapauksissa voimisti adrenaliinireaktiota (vaikeimmissa ei vaikutusta), pidensi insuliinilatenssiaikaa ja mahdollisesti hiukan voimisti insuliinin aiheuttamaa initiaalista vs:n nousua.

Sekä astmaa että ekseemaa sairastavat reagoivat suunnilleen samalla tavoin kuin melko vaikeat astmaatikot, paitsi että heidän glukoositoleranssinsa oli huonompi.

Ekseemat.

Ekseemapotilaiden suhteen kiinnittivät huomiota alle 8 vuotiaiden ryhmän erikoisen matalat GKRR käyrät. Vanhemmalla ryhmällä nämä olivat normaaleja.

Adrenaliinille ekseemapotilaat reagoivat selvästi normaalia vähemmän, jopa vähemmän kuin vaikeimmat astmaatikot.

Insuliinireaktio oli jonkin verran normaalia vähäisempi, ja latenssiaika oli huomattavan lyhyt.

Riniitit.

Pienellä allergista riniittiä sairastavien ryhmällä glukoositoleranssi oli normaali. ARK:ssa vs. nousi enemmän kuin millään muulla ryhmällä. Insuliini aiheutti normaalia vähäisemmän vs:n laskun, mikä oli samaa suuruusluokkaa kuin lievien astmaatikkojen reaktio.

TULOSTEN ARVOSTELUA.

Aikaisemmat tutkijat ovat esittäneet erilaisia olettamuksia endokriinisten tasapainohäiriöiden osuudesta allergiaan. Varsin yleinen käsitys on ollut, että allergikoilla on vegetatiivisen hermoston tasapaino häiriytynyt vagotonian ollessa vallitsevana. Toiset ovat esittäneet tähän hyvin läheisesti liittyvän olettamuksen, että näillä potilailla on riittämätön adrenaliinin-eritys. Samansuuntainen on myös RÄIHÄN ja ABRAHAMSSONIN esittämä käsitys, että hyperinsulinismi olisi osallisena allergian synnyssä. Kun on kysessä tasapainotila, vaikuttaa toisen komponentin heikkeneminen tietenkin samantapaisesti kuin toisen voimistuminen. Adrenaliini ja insuliini ovat HH-aineenvaihdunnan kannalta monessa suhteessa antagonisteja, joten hypoadrenalismi ja hyperinsulinismi ovat vaikeasti toisistaan erotettavia tiloja.

Myös cerebraalia häiriötä on oletettu allergian etiologiaksi. Monet tutkijat ovat varsin suurella osalla allergikkoja todenneet abnormiteetteja EEG:ssä. Varsinkin hypothalamusta on epäilty häiriön sijaintipaikaksi.

Varsinkin senjälkeen kun on todettu ACTH:n ja Cortisonen kyky parantaa allergisia tauteja, on myös lisämunuaiskuoren mahdollinen insuffisienssi esitetty eräänä mahdollisena etiologiana yritettäessä selittää allergian mekanismeja.

Tämä mahdollisuus liittyy jälleen suoranaisesti vagotonian, hypoadrenalismin, hyperinsulinismin teoriaketjuun; kaikki nämä vaikuttavat samansuuntaisesti HH-aineenvaihduntaan. Myös teoria hypothalamushäiriöstä liittyy osittain tähän ketjuun hypofyysin etulohkon välityksellä. Hypotalamuksen kauttahan kulkee suuri osa hypofyysin etulohkon ärsykeitä, myös ACTH:n produktioon vaikuttavia.

Näitten eri mahdollisuuksien välillä on varsin vaikea tehdä erotusdiagnoosia.

Omassa materiaalissani näyttää siltä, että hyperinsulinismi on epätodennäköisin e.m. mahdollisuuksista, koska kaikissa kokeissa herättää huomiota jälkihypoglykemian harvinaisuus, minkä kuitenkin sanotaan olevan tyypillistä hyperinsulinismille.

Adrenaliini, ACTH ja siihen liittyen hypothalamus, sekä L.K:n steroidit taas muodostavat yhtenäisen, toistensa toiminnasta riippuvan ketjun, jossa jokaisen yksityisen jäsenen tasapainoton toiminta vaikuttaa välittömästi muihin. Käyttämieni koetyyppien avulla on siis jokseenkin mahdotonta saada selvyttä siitä, missä ketjun jäsenessä mahdollinen vika sijaitsee.

Tulokseni selittää mielestäni parhaiten oletamus, että allerginen reaktio toimii »stressinä» synnyttäen »General Adaptation Syndrome'in». SELYE on e.m. nimellä varsin vakuuttavasti esittänyt teorian, jonka mukaan lisämunuaiskuoret toimivat kehon puolustusmekanismin ohjaajina, siten että kaikenlainen rasitus, oli se ruumiillista tai henkistä, aiheuttaa lisämunuaisen toiminnan kiihtymistä. Tällöin vs. adrenaliininerityksen johdosta nousee, mutta laskee kuitenkin välillä lyhyeksi aikaa, jopa alle alkuperäisen arvon. N.s. vastasokin aikana vs. jälleen nousee ja pysyy korkeana n.s. resistenssvaiheen ajan, mikä johtuu L.K:n steroidien erityksen lisääntymisestä siis glykoneogeenesis lisääntymisestä. Jos rasitusta kuitenkin jatkuu niin kauan, että lisämunuainen väsy, laskee vs. jälleen, ja henkilön vastustuskyky vähenee voimakkaasti.

Allergikoilla »stressinä» toimisi kullekin ominainen ärsyke, oli se sitten »allergen-antibody» reaktio, infektio, psyykinen rasitus tai jokin näiden välityksellä syntyvä vahinko.

Pidän tulosteni perusteella erittäin todennäköisenä, että astmakohtaus aiheuttaa tällaisen lisämunuais toiminnan kiihtymisen. Astmakohtaushan huononsi glukoositoleranssia, lisäsi adrenaliinireaktiota ja lievemmissä tapauksissa pidensi insuliinilatasiaikaa, vaikkei tosin paljon vaikuttanutkaan itse insuliini-reaktioon.

Syynä siihen, että adrenaliini vaikeimmissa tapauksissa kohtauksen aikanakaan ei jaksanut nostaa vs:a normaalina pidettävää määrää, voisi olla se, että lisämunuaisen toiminta ainakin kohtausten välillä olisi jo jonkin verran vajaata ja

maksan glykogeenivarasto tästä johtuen vähentynyt. Taudin vaikeutuessa, »stressin» voimistuessa, luulisi myös lisämuna-aistoinnin kiihtyvän. Insuliiniherkkyyden lisääntyminen taudin vaikeutuessa puhuu mielestäni sen puolesta, että lisämunaainen ei jaksaa toimia lisääntyneen tarpeen vaatimalla tavalla.

LIEFMANN on reumatoideissa artriiteissa huomannut tässä esittämiäni tuloksia jossain määrin muistuttavaa »hyperglykemias unresponsivenessia» ja insuliiniresistenssiä (100), ja HENCH on esittänyt ajatuksen, että näissä reumatoideissa tiloissa valitsisi relatiivinen lisämunaaisinsuffisienssi, joka lähinnä johdusi lisääntyneestä tarpeesta kudoksissa.

Millä kohtaa ketjua adrenaliini-ACTH-lisämunaaiskuori mahdollinen väsyminen tapahtuisi on mahdotonta kokeitteni perusteella sanoa.

Ekseemamateriaalia oli valitettavasti mahdoton jakaa vastaavanlaisiin osiin kuin astmaatikkomateriaalia, joten taudin kehityksen aiheuttamia muutoksia ei saatu ilmi.

Kaikissa eri koesarjoissa on myös ollut huomattavissa se, että potilaat, joiden taudin on oletettu aiheutuvan »allergen-antibody» reaktiosta, ovat reagoineet samalla tavoin kuin ne, joilla tämä etiologia on ollut epätodennäköinen.

TAULUKOT

GLUKOOSIKAKSOISRASITUSKOKEET

A I Alle 8 vuotiaat

		0	30	60	90	120	150	180 min.	Huomautuksia
R. M.	6 v.	97	123	108	108	158	118	108	Kaikki kohtaustapa- vapaana aikana
P. L.	4 v.	96	136	117	108	134	135	98	
C. P.	7 v.	90	164	128	118	124	111	114	
J. A.	7 v.	94	107	90	93	94	76	100	
R. S.	7 v.	82	135	75	82	148	162	82	
		85	156	120	88	155	113	83	
		82	191	147	107	144	96		

Yli 8 vuotiaat

L. K.	11 v.	95	129	133	92	125	81	
M. M.	39 v.	103	170	156	130	153	130	116

A II

P. K.	9 v.	105	154	115	91	133	118	107	
J. H.	10 v.	97	110	132	112	116	123	96	
J. J.	10 v.	96	122	150	115	130	125	123	
T. A.	10 v.	100	136	109	100	130	95	97	
M. P.	12 v.	100	135	116	98	133	113	105	
T. H.	13 v.	102	152	107	103	146	98	90	
S. K.	16 v.	104	157	97	126	134	132	112	
G. S.	18 v.	88	109	108	127	136	130	114	
E. L.	26 v.	104	130	140	116	131	121	110	
E. V.	37 v.	91	155	98	103	136	112	100	
K. A.	50 v.	105	176	124	117	144	120	120	Koht. aik.
E. R.	53 v.	101	122	153	164	170	141	130	Koht. aik.
A. H.	62 v.	104	128	125	116	132	115	110	Koht. aik.
		101	158	126	91	146	144	94	Koht. aik.

A III

T. V.	8 v.	97	158	104	108	146	112	86	Koht. aik.
		89	104	111	85	109	95	80	
		91	163	137	127	138	133	89	Koht. aik.
R. B.	8 v.	91	95	114	80	118	117	57	
		75	162	121	131	138	111		Koht. aik.
A. L.	10 v.	92	142	128	80	129	103	88	

S. L.	11 v.	112	144	124	100	124	120	111	
R. M.	12 v.	100	116	90	115	110	112	106	
M. P.	14 v.	111	180	180	133	160	154	112	Koht. aik.
V. S.	15 v.	{ 111	150	125	128	152	128	111	Koht. aik.
		{ 94	162	136	116	142	102	113	
	18 v.	{ 98	153	124	108	—	134	121	Koht. aik.
		{ 89	145	141	105	129	113	108	
		{ 112	164	123	120	163	128	102	
E. L.	21 v.	92	135	106	81	116	102	—	
A. P.	22 v.	{ 102	184	132	108	162	132	114	
		{ 96	161	162	107	156	121	114	
M. H.	28 v.	94	151	139	132	120	147	95	
H. A.	34 v.	88	176	162	113	140	104	124	Koht. aik.
L. L.	45 v.	98	145	124	115	125	119	120	Koht. aik.
M. H.	46 v.	{ 103	160	132	136	122	122	133	Koht. aik.
		{ 86	120	105	121	143	107	119	
		{ 108	181	144	126	151	112	115	
H. R.	49 v.	{ 95	152	158	120	166	169	117	Koht. aik.
		{ 102	140	129	121	131	124	98	
		{ 89	146	130	120	141	131	105	
T. H.	50 v.	103	139	146	123	143	140	132	Koht. aik.

A.+E

E. S.	3 v.	98	127	138	109	134	132	88
U. S.	5 v.	104	155	208	165	165	179	151
K. W.	23 v.	90	157	174	102	167	128	106
M. E.	55 v.	119	185	168	158	181	142	125
M. A.	47 v.	108	143	151	122	151	145	120

E

O. K.	10 kk.	102	107	94	110	79	105	105
K. H.	10 kk.	88	121	82	123	105	115	103
		98	106	103	96	107	109	95
M. K.	10 kk.	93	102	103	97	110	118	65
T. H.	1 v.	76	90	90	90	94	106	104
M. H.	1 v.	102	114	144	115	121	130	111
R. M.	1 v.	98	125	110	101	116	118	82
M. M.	2 v.	{ 88	102	100	103	114	95	104
		{ 85	102	97	75	118	96	79
		{ 107	157	114	113	125	126	105
M. N.	2 v.	72	107	108	121	118	118	98
F. S.	8 v.	106	138	125	111	135	132	113
U. R.	9 v.	101	138	115	98	142	122	80
I. L.	10 v.	99	159	113	115	116	117	116
M. K.	19 v.	99	159	119	124	165	136	115
K. M.	22 v.	92	137	119	101	129	140	114

Rh.

A. H.	23 v.	104	149	123	120	135	118	101
M. Ö.	37 v.	97	204	155	141	172	152	133
G. L.	49 v.	110	148	87	93	132	128	116

ADRENALIINIRASITUSKOKEET

		0	10	20	40	60	120	VS:n lasku	
<i>AI</i>							min.	mg	%.
K. M.	3 v.	91	129	151	139	110	91	60	
P. B.	3 v.	103	155	184	180	182	96	81	
T. L.	4 v.	111	148	152	154	155	126	44	
V. M.	4 v.	101	120	138	139	142	97	41	
P. S.	4 v.	103	123	138	147	123	104	44	
P. L.	4 v.	105	128	152	140	124	98	49	
P. R.	6 v.	111	117	151	146	123	103	40	
R. T.	7 v.	95	124	137	146	133	102	51	
<i>AII</i>									
M. R.	1 v.	97	119	156	154	153	92	59	
C. F.	2 v.	119	172	194	209	155	108	90	
K. K.	3 v.	101	115	111	118	113	109	17	
B. B.	4 v.	108	147	148	144	133	40		
P. V.	4 v.	{92	117	114	107	107	101	25	
		{88	127	146	143	132	96	58	
L. S.	4 v.	86	108	145	153	139	80	67	
L. J.	7 v.	87	107	103	105	105	85	20	
H. J.	8 v.	91	105	147	131	119	89	56	
R. T.	8 v.	91	112	147	141	112	94	56	
P. N.	9 v.	133	156	169	136	132	115	36	
N. J.	10 v.	{108	126	148	141	118	106	40	
		{110	152	142	134	123	103	42	
T. A.	10 v.	105	124	132	140	146	112	41	
J. L.	11 v.	108	120	128	141	144	113	36	
H. P.	11 v.	95	145	148	153	149	100	58	
B. H.	12 v.	107	108	112	112	110	108	5	
T. H.	13 v.	96	143	158	155	141	90	62	
H. S.	15 v.	95	112	113	107	98	96	18	
P. N.	29 v.	104	177	164	154	185	108	81	
H. L.	30 v.	98	142	172	187	206	112	108	Koht. aik.
M. T.	31 v.	98	131	146	179	164	133	81	
M. K.	38 v.	92	132	165	194	195	137	103	Koht. aik.
R. N.	38 v.	91	152	159	146	137	99	68	
N. P.	38 v.	114	132	141	145	159	109	44	
S. L.	39 v.	92	118	136	125	119	117	44	Koht. aik.
R. E.	40 v.	96	149	153	151	150	97	57	Koht. aik.

H. N.	40 v.	101	114	120	156	125	107	55	Koht. aik.
K. V.	47 v.	102	119	148	132	116	102	46	Koht. aik.
R. L.	51 v.	102	178	208	198	187	128	105	Koht. aik.
A. H.	52 v.	{98	108	113	127	151	106	52	
		{99	115	127	151	148	111	54	

AIII

R. M.	6 v.	{97	137	148	169	126	86	71	
		{95	116	124	115	101	89	29	
T. V.	8 v.	{117	117	138	138	110	104	21	
		{106	121	133	126	123	104	27	
G. W.	9 v.	93	125	139	130	109	88	46	
K. H.	12 v.	{97	113	150	147	111	97	53	
		{118	134	161	150	147	103	43	
		{100	108	119	135	156	118	57	
		{104	141	152	143	147	97	49	
M. P.	13 v.	{97	135	130	132	125	103	38	Koht. aik.
		{105	152	180	196	162	98	91	Koht. aik.
		{95	119	129	138	114	104	43	Koht. aik.
V. S.	15 v.	105	152	137	135	121	114	47	
M. H.	28 v.	87	134	163	165	158	96	78	Koht. aik.
H. L.	36 v.	106	122	147	154	126	101	48	
L. L.	45 v.	{109	129	148	164	162	145	56	Koht. aik.
		{112	147	161	164	154	118	52	
		{107	139	154	187	191	134	84	Koht. aik.
M. H.	46 v.	{96	119	136	177	185	173	89	Koht. aik.
		{96	100	151	167	183	167	92	
E. K.	46 v.	105	135	149	164	158	128	59	Koht. aik.
E. E.	59 v.	98	106	109	119	113	108	21	Koht. aik.
L. L.	60 v.	{117	150	143	142	147	148	33	Koht. aik.
		{106	133	151	126	110	99	46	Koht. aik.
		{106	122	121	115	109	108	15	Koht. aik.

A+E

S. E.	3 v.	{89	138	156	162	150	89	72	
		{107	138	165	167	175	95	68	
U. S.	5 v.	{92	141	140	120	95	81	49	
		{90	145	137	125	95	91	55	
I. J.	7 v.	90	129	150	155	149	117	65	
P. L.	8 v.	103	114	124	124	112	100	23	
K. N.	8 v.	101	116	134	128	116	101	33	
K. W.	23 v.	100	131	138	163	164	109	64	
T. T.	35 v.	94	117	133	148	144	102	54	Koht. aik.
M. A.	47 v.	83	97	98	106	113	103	30	Koht. aik.

E.

R. H.	4 kk.	107	108	126	110	108	24		
L. G.	1 v.	116	171	193	195	177	95	78	

T. H.	1 v.	100	100	124	163	131	115	63
M. H.	1 v.	108	122	135	121	111	101	29
U. S.	2 v.	101	140	148	116	110	100	37
M. I.	2 v.	94	117	116	126	131	123	37
H. J.	3 v.	96	129	137	147	110	64	
B. B.	3 v.	99	119	155	152	100	92	56
R. L.	6 v.	92	112	113	114	110	88	22
R. K.	6 v.	94	127	135	136	118	97	42
E. P.	7 v.	99	124	138	146	143	97	47
U. R.	9 v.	96	119	128	122	117	103	32
K. M.	17 v.	98	124	138	151	168	108	70
P. L.	17 v.	99	117	152	134	128	104	52
M. K.	19 v.	102	117	137	137	148	107	45
E. M.	22 v.	98	126	141	134	38	91	44
O. S.	23 v.	101	147	153	173	160	112	72
P. K.	25 v.	98	107	125	125	148	108	50
E. H.	26 v.	98	145	148	158	162	138	64
H. R.	26 v.	93	104	121	125	137	117	44
S. B.	29 v.	100	119	131	162	173	118	73
O. L.	42 v.	98	110	100	130	117	115	32

Rh.

B. L.	15 v.	108	124	153	177	159	116	69
T. S.	23 v.	96	126	148	166	186	136	90
A. H.	23 v.	101	143	158	179	175	115	78
O. H.	40 v.	106	132	142	154	148	117	48

INSULIINIRASITUSKOKEET.

<i>AI</i>		0	3	6	9	12	15	35	60	90 min.	VS:n	Initiaali-	Huom.
											lasku %o:ssa	nousu %o:ssa	
K.M.	3 v.	94	90	85	79	77	76	76	75	73	22,3	0	
T.L.	4 v.	108	118	146	86	93	74	78	—	1	31,5	35,2	La 29
A.M.	4 v.	103	124	97	104	95	86	74	102	104	28,2	20,4	La 26
P.S.	4 v.	97	113	89	79	76	66	69	—	—	32,0	16,5	
P.R.	6 v.	87	95	70	76	78	75	70	66	67	24,2	9,2	
R.T.	7 v.	97	102	100	93	88	88	73	94	97	24,8	5,2	
M.K.	38 v.	95	104	100	97	92	85	65	75	88	31,6	9,5	

AII

M.R.	1 v.	102	109	92	85	69	68	70	71	88	31,4	6,4	
C.F.	2 v.	119	124	132	118	112	114	110	106	103	13,5	10,9	
K.K.	3 v.	101	95	92	91	75	64	73	65	78	36,0	0	
J.V.	3 v.	101	115	86	85	84	63	75	83	91	37,0	14,0	
B.B.	4 v.	96	107	91	82	82	66	65	73	78	32,3	11,5	
P.V.	4 v.	{	78	99	90	82	72	70	48	52	83	38,5	26,9
			92	97	89	78	72	65	57	58	82	39,1	5,4

S.V.	5 v.	101	109	96	82	63	62	79	102	105	38,6	8,0
L.J.	7 v.	87	96	85	75	66	54	82	90	90	38,0	10,3
R.T.	8 v.	88	97	88	88	87	81	61	65	64	30,7	10,2
P.N.	9 v.	101	116	103	78	63	65	96	114	118	37,6	15,0
J.N.	10 v.	103	109	92	90	75	72	68	—	—	34,0	5,8
		102	107	116	105	97	80	74	95	104	27,5	13,7
J.J.	10 v.	100	103	104	83	77	70	55	—	—	45	4,0 voim. oir.
T.A.	10 v.	96	108	100	75	71	50	—	—	—	47,9	12,5 voim. oir.
F.B.	11 v.	97	128	104	96	80	65	64	80	96	34,0	31,9
J.L.	11 v.	95	95	85	73	67	57	65	74	80	40,0	0
H.P.	11 v.	97	110	105	95	85	76	84	80	96	21,8	13,4
M.P.	12 v.	88	94	91	86	75	59	50	—	—	43,2	6,6 voim. oir.
B.H.	12 v.	104	108	108	90	87	91	92	98	106	16,3	3,9
S.K.	12 v.	92	94	84	71	64	46	62	—	—	50,0	2,2
I.S.	13 v.	93	107	90	89	81	78	77	90	97	17,2	15,0
O.S.	13 v.	111	122	115	109	103	100	86	101	100	22,5	10,0
T.H.	13 v.	97	107	97	81	74	52	77	76	89	46,4	10,1
H.S.	15 v.	94	102	101	98	89	80	52	83	92	44,7	8,5
G.S.	18 v.	96	97	95	89	72	76	62	57	61	43,8	1,1
P.N.	29 v.	98	107	90	87	80	74	65	70	83	33,7	9,1
H.L.	30 v.	94	112	108	102	91	88	65	82	98	30,0	19,2 Koht. aik. La 57
M.T.	31 v.	98	104	96	93	85	80	54	76	78	44,9	6,1
A.P.	32 v.	97	113	106	111	108	90	84	98	94	13,4	16,5
E.V.	37 v.	105	113	103	92	78	63	78	84	—	40,0	7,9 Koht. aik.
E.V.	35 v.	104	114	118	98	88	81	59	—	—	43,3	13,5 Koht. aik.
M.K.	38 v.	95	104	100	97	92	85	64	75	88	32,6	9,2 Koht. aik.
		98	114	114	105	104	94	76	95	94	22,5	16,2
R.N.	38 v.	93	97	97	90	80	74	68	81	92	26,9	4,3 Koht. aik.
S.L.	39 v.	89	90	86	72	73	68	63	72	89	29,2	1,1
R.E.	40 v.	90	102	97	93	80	87	84	85	82	11,1	13,3 Koht. aik.
H.N.	40 v.	98	104	103	93	88	85	72	89	—	26,5	6,1 Koht. aik.
K.V.	47 v.	98	105	103	88	85	81	68	—	—	30,6	7,1 Koht. aik. La 23
K.A.	50 v.	99	109	102	93	90	79	54	—	—	45,5	10,0 Koht. aik. voim. oir.
R.L.	51 v.	98	107	99	90	82	68	54	73	—	46,9	9,1 Koht. aik.
A.H.	62 v.	110	107	99	93	82	91	56	—	—	49,1	0 voim. oir.
		118	112	108	98	86	93	64	87	—	45,8	0

AIII

R.M.	6 v.	105	99	93	87	73	59	64	70	70	43,8	0
		91	90	88	73	58	55	52	66	68	42,8	0
		98	103	96	93	90	88	75	68	89	23,5	5,1

T.V.	8 v.	{	98	99	96	82	78	70	59	97	97	39,1	1,1	La	21
			98	110	108	102	91	80	68	93	99	30,5	12,2	La	21
G.W.	9 v.		101	102	107	92	83	67	—	—	—	33,7	6,0	Voim.	oir.
A.L.	10 v.		92	88	74	73	63	62	63	64	—	32,6	0	La	31 Tajuton
S.L.	11 v.		116	124	94	83	72	58	70	80	94	50,0	6,9		
R.M.	12 v.		140	133	117	98	97	81	94	98	105	42,1	0		
K.H.	12 v.	{	101	105	98	91	75	86	100	98	—	25,7	3,9	Koht.	aik.
			94	94	87	81	72	73	78	94	95	23,5	0		
			118	100	96	91	83	77	53	—	—	55,1	0	Koht.	aik.
J.S.	13 v.														Tajuton
		{	100	99	79	80	65	58	80	82	—	42,0	0		
		{	94	99	89	90	80	60	58	64	80	38,3	5,3		
		{	101	102	98	87	82	79	78	97	—	21,8	1,0		
M.P.	13 v.	{	93	107	97	84	80	73	74	81	91	21,5	15,0		
		{	94	86	84	75	56	68	70	82	86	40,4	0		
		{	89	95	90	92	85	87	72	64	72	28,1	6,7	Koht.	aik.
		{	104	106	99	95	83	77	68	85	86	34,6	1,9	Koht.	aik.
		{	118	115	99	90	76	75	65	—	—	44,9	0	Koht.	aik.
V.S.	15 v.													Voim.	oir.
		{	101	102	93	80	73	55	47	—	—	53,5	1	Voim.	oir.
		{	98	103	87	75	68	65	52	66	73	46,8	5,1		
		{	96	96	82	83	78	66	59	73	—	38,5	0	Voim.	oir.
A.R.	18 v.	{	97	98	81	75	61	—	—	—	—	37,1	1,0	Voim.	oir.
		{	104	100	92	92	73	70	66	—	—	36,5	0		
		{	97	108	98	83	67	48	55	—	—	50,5	11,3	Voim.	oir.
A.P.	22 v.		102	101	85	70	57	48	47	48	70	53,9	0		
M.H.	28 v.		107	112	102	107	81	69	58	71	69	45,8	4,7		
B.H.	33 v.		81	80	77	66	58	52	50	—	—	38,3	0	Voim.	oir.
H.L.	36 v.		101	114	89	73	61	58	67	82	90	42,6	12,8		
L.L.	45 v.		100	121	108	77	76	71	53	50	80	50,0	21,0	La	30
		{	02	102	93	86	85	72	60	57	89	44,1	0	Koht.	aik.
M.H.	46 v.	{	98	100	94	78	76	69	57	63	76	41,8	2,0		
		{	96	103	95	93	77	68	60	61	66	37,5	7,3		
H.P.	30 v.	{	98	99	88	74	65	60	49	—	—	50,0	1,0	Voim.	oir.
		{	100	97	88	77	64	57	53	—	—	47,0	0	Voim.	oir.
T.H.	50 v.		97	101	97	73	63	56	—	—	—	42,7	4,2	La	53 Voim.
														oir.	koht. aik.
E.E.	59 v.		100	104	108	103	86	83	60	72	77	40,0	8,0	Koht.	aik.
L.L.	60 v.	{	113	123	127	106	100	90	67	90	95	40,7	12,4	Koht.	aik.
		{	97	112	107	94	84	79	68	72	87	30,0	15,5	Koht.	aik.
A+E															
S.E.	3 v.	{	117	123	125	107	87	75	76	86	120	35,8	5,5		
		{	105	125	91	76	72	59	67	71	78	43,8	19,5		
		{	113	100	92	82	67	50	64	82	—	55,7	0		
U.S.	5 v.	{	95	92	77	73	59	71	71	85	37,8	0			
		{	105	111	98	89	70	60	79	91	99	42,9	5,7		

I.J.	7 v.	90	96	90	81	63	60	69	76	86	33,3	6,4
P.L.	8 v.	99	106	100	98	94	92	76	72	97	27,3	7,0
H.P.	14 v.	96	101	91	88	75	75	71	75	83	26,1	5,3
K.W.	23 v.	97	103	94	77	67	62	54	66	77	44,3	6,1
T.T.	35 v.	84	97	88	82	77	63	52	72	88	38,1	15,4
M.A.	47 v.	100	101	89	83	73	73	58	68	88	42,0	1,0

E.

R.H.	0:4	96	100	65	67	52	54	62	89	93	45,8	4,2
T.H.	1 v.	102	113	100	89	80	67	84	89	90	39,3	10,8
M.H.	1 v.	118	123	91	111	96	88	66	62	77	47,4	4,2
U.S.	1 v.	103	109	105	105	102	89	59	69	76	42,7	5,8
B.M.	2 v.	90	92	86	80	74	61	—	—	—	32,2	2,2 Voim. oir.
K.R.	2 v.	102	107	100	92	76	72	76	88	92	29,4	4,9
M.I.	2 v.	89	85	86	77	74	57	45			49,4	0 Voim. oir.
S.M.	4 v.	103	99	89	75	69	69	80	94	94	33,6	0
R.L.	6 v.	98	108	116	95	90	88	80	94	98	18,3	10,2
R.K.	6 v.	98	103	100	91	83	83	73	77	94	25,5	5,1
U.R.	9 v.	93	93	73	70	56	63	92	110	108	32,2	0
I.L.	10 v.	110	108	98	80	77	66	62	—	—	43,6	0 Voim. oir.
R.A.	16 v.	101	113	107	103	93	76	83	95	99	24,7	12,0
K.M.	17 v.	102	111	105	90	90	84	70	61	86	40,0	8,9
P.L.	17 v.	106	99	99	99	93	86	81	95	99	23,6	0
M.K.	19 v.	104	112	98	84	73	65	63	69	80	39,4	7,7
E.M.	22 v.	94	98	104	82	72	75	71	73	76	35,1	4,2
K.M.	22 v.	89	92	91	79	75	63	58	—	—	34,8	3,4 Voim. oir.
O.S.	23 v.	100	108	103	94	86	72	87	86	96	28,0	8,0
P.K.	25 v.	100	103	90	79	62	58	63	60	70	42,0	3,0
E.H.	26 v.	80	104	102	98	81	70	69	61	86	23,8	30,0
H.R.	26 v.	98	102	90	81	70	60	68	78	—	38,8	4,1
S.B.	29 v.	101	112	104	96	96	89	75	66	86	25,4	11,0
O.L.	42 v.	100	106	104	82	79	66	64	66	75	36,0	6,0

Rh.

B.L.	15 v.	98	106	102	86	84	85	76	99	93	24,5	8,1
T.S.	28 v.	100	106	112	104	94	76	69	82	94	31,0	12,0
A.H.	23 v.	96	104	103	86	65	67	61	62	—	36,4	8,5
O.H.	40 v.	{97	81	93	86	65	68	76	79	87	33,0	0
		{92	106	106	96	84	70	52	87	86	43,4	15,2

Kontrollit.

M.Q.	2 v.	74	80	79	74	74	73	57	54	69	27,0	8,1
J.K.	2 v.	87	102	97	97	98	90	60	58	58	32,2	17,2
T.S.	4 v.	88	104	89	79	69	63	77	89	85	28,2	18,0
R.L.	5 v.	79	91	81	48	73	79	94	100	94	39,2	15,2
R.M.	31 v.	104	112	105	89	74	64	54	82	103	48,1	7,2
H.M.	35 v.	104	106	103	94	81	78	57	83	94	45,2	1,8

J.M.	6 v.	116	112	119	123	96	86	74	104	107	36,2	6,0
L.M.	27 v.	94	91	89	66	63	53	59	57	—	43,6	0
R.S.	33 v.	96	103	97	91	90	76	61	79	97	36,4	7,2
M.R.	26 v.	96	102	98	88	80	72	51	57	80	46,9	6,2
R.V.	38 v.	105	111	105	95	89	81	55	81	90	47,6	5,6
N.M.	29 v.	100	107	104	102	92	81	95	96	98	19,0	7,0
E.J.	26 v.	90	95	98	73	56	53	59	53	74	41,1	3,3
A.M.	40 v.	102	111	105	90	90	84	71	61	86	40,2	8,9

SUMMARY IN ENGLISH.

The aim of the present work has been to throw some light on the function of the adrenal cortex in allergy by investigating the carbohydrate metabolism.

In all, 74 glucose double tolerance tests, 101 adrenaline tolerance tests and 130 insulin tolerance tests have been performed on 137 patients. 95 had asthma, 14 of them had an allergic rhinitis in addition, 9 eczema in addition. 36 suffered from eczema only, 6 from allergic rhinitis only.

All blood sugar values have been determined by the Hagedorn-Jensen method. Two samples have been taken for every value, and their mean has been used.

Fasting blood sugar values (F.b.s.v.)

All earlier investigators are agreed that asthmatics have a low f.b.s.v. during the symptom-free period. But on the blood sugar values of patients suffering from eczema opinions differ. Schreus, Hüllstrung and Rost have found low values, whereas Svenggaard, with a child material, obtained a mean value of 96.6 mg % compared with 88.0 mg % in the control group. Herlitz, in his material, found that children have a high f.b.s.v. for some two weeks after the onset of the eczema, but that it falls with time to a normal level.

Present investigations.

To obtain an idea of the effect of hospital food on the f.b.s.v., 10 determinations were effected of adults on the hospital staff. The mean value was 93.1 mg %.

Among asthmatics the f.b.s.v. was determined in a symptom-free period from 66 patients, in all 136 times. The mean was 98.2 mg %. The severity of the disease seemed to have no influence on the f.b.s.v. of the symptom-free period.

Even attacks of asthma showed no signs of influencing the f.b.s.v. in the mean values. In cases, however, in which the b.s. was determined several times, both during attacks and in symptom-free intervals, the mean of the b.s. was clearly higher in every case during the attack period. The explanation for the non-appearance of this b.s.

rising effect of the asthmatic attack in the mean values must lie in the fact that with most patients b.s. was determined either only during an attack or only in a symptom-free period.

The f.b.s.v. of patients suffering from eczema was examined a total of 64 times; the mean obtained was 98.4 mg %. It was examined 12 times with patients suffering from allergic rhinitis, the mean obtained being 100.4 mg %.

Thus the mean values of all groups are very close to one another and all within normal limits, though near the upper limit.

The reason why the asthmatics in my material, contrary to the findings of all earlier investigators, have a rather high f.b.s.v. is probably due to the fact that my patients were all hospitalized whereas the other investigators made their examinations polyclinically.

Glucose double tolerance tests.

Method.

After a night's fast the patients received 2 g of glucose per kilogram of body weight in the form of 20 % glucose water, and the same amount 1 ½ hours later. The b.s. was determined after 0, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min.

As the glucose tolerance curve of children is usually lower than that of adults, and since they often show no Staubeffect even physiologically, the material is divided into two groups: under and over 8 years of age.

The asthmatics.

The mean curve of the under 8 group, in the symptom-free period, was

92.0 138.2 111.4 103.9 133.6 116.0 101.4.

In the over-8 group the glucose double tolerance test was taken in a symptom-free period from a total of 24 patients. The mean:

97.6 138.7 121.8 106.4 131.7 115.0 98.2.

The severity of the disease did not influence the glucose tolerance in the symptom-free period.

During a period of asthmatic attacks the glucose double tolerance test was effected 15 times. It was not possible to perform the tests at the height of an attack as the patients were then administered adrenalin, which strongly interferes with the b.s.v. The tests were therefore performed immediately after an attack or at a less severe stage of the attack. In every case, however, at time when the influence of the adrenalin should have ceased.

The mean curve of these tests performed during a period of attacks was:

99.9 154.3 136.7 121.4 145.0 130.3 114.2.

Compared with the tests effected during symptom-free periods the asthma attack seems to reduce the glucose tolerance. A severe attack lowers it more than a slight.

The eczemas.

8 patients under 8 years of age suffering from eczema were studied. The mean:

90.9 111.0 104.4 106.8 107.5 114.0 97.4.

Thus there was a very small rise in the b.s.v. 6 out of the 8 showed no Staub-effect.

The test was performed on 5 patients over 8 years of age. The mean:

99.4 146.2 118.2 109.8 137.4 129.4 107.6 showed a quite normal glucose tolerance.

ADRENALINE TOLERANCE TESTS.

As regards earlier investigations of the adrenaline tolerance of allergics, only those by Schreus and Hüllstrung have been traced in the literature. They found, in a child material suffering from eczema, a subnormal rise in the b.s.v., a mean of only 32.2 mg %.

Present investigation.

Method.

After a night's fast 0.014 mg adrenalin was injected intramuscularly and the b.s. determined after 0, 10, 20, 40, 60 and 120 min.

The asthmatics.

The material was divided into three groups according to the severity of the disease. The criteria taken for the classification were the severity, duration and frequency of the attacks and the total duration of the disease. To group I belong those who have had only few clear attacks in all, to group II those who have suffered from asthma a longer time and have had attacks of varying severity and frequency. To group III belong the most severe cases, nearly all of them having at least once been in a status asthmaticus. In this group the disease had deprived all the patients of the capacity to work for a longer period.

The adrenalin tolerance test was performed on 8 patients belonging to group I. The mean increase in the b.s.v. was 51.2 mg %. The reaction with 4 patients was less than 45 mg %, the lower normal limit.

Group II, the moderately severe cases, composed 29 patients.

The test was performed twice on three patients. 24 tests were made in symptom-free intervals, giving a mean of 48 mg %, 8 during a period of attacks, with a mean of 73.3 mg %. Among the tests made during a symptom-free period 12/24 showed an increase in b.s. of less than 45 mg %. With those performed during attack periods the result was 1/8.

Group III, the most severe cases, numbered 13 patients, on whom the test was performed in all 25 times: 13 times in a symptom-free interval and 12 times during an attack period. In the former group the mean increase in b.s. was 50.6 mg %, in the latter 55.6 mg %. The b.s. rose less than 45 mg % during the symptom-free period in 4/13 cases and during the attack period in 5/12.

In the group suffering both from *asthma and eczema* the test was performed on 8 patients, with a mean of rise of 51.1 mg %.

22 patients with eczema were tested with adrenalin. The mean of these tests was an increase of 48.9 mg % in b.s. The b.s. rose less than 45 mg % in 11/22 cases.

The mean of the tests performed on 4 patients with allergic rhinitis was 71.3 mg %, over 45 mg % in each case.

INSULIN TOLERANCE TESTS.

The only earlier investigations concerning insulin tolerance tests on allergic patients found in the literature were performed by Arnolds-son and Pipkorn. Their material consisted of 50 asthmatics, 31 out of whom were completely insulin-resistant — i.e. 15 units, the dose used, had no effect on the blood sugar.

Present investigation.

Method.

The tests were all performed in the morning, after a night's fast. The insulin dose was 0.1 units per kg body weight applied intravenously. The b.s. values were determined after 0, 3, 6, 9, 12, 15, 35, 60 and 90 min. The determinations were so frequent immediately after the insulin injection in order to ascertain the insulin latency time. Due to a substance called glucagon, which is present in the pancreatic extract, an insulin injection is followed by an initial, transient rise in the b.s.v. This results from the ability of glucagon to break down liver glycogen. By insulin latency time here is meant the time elapsing from the moment of injection until the b.s.v. decreases under the initial value. Apart from the effectivity of glucagon, insulin tolerance time is also dependent upon the interval elapsing before insulin begins to affect the b.s.

Control material.

In order to obtain normal values, especially as regards the latency time and the initial b.s. rise, the test was performed on 15 healthy individuals. They belonged partly to the hospital staff, some were parents of the patients, and in part the tests were carried out by Dr. Somersalo on healthy children at the Children's Clinic.

The results of the insulin tolerance tests are presented in a table.

<i>Initial rise and total decrease in b.s., as a percentage of b.s. initial value</i>					<i>Duration of latency time</i> Percentage of cases with latency time under				
Diagnosis	N:o of patients	N:o of tests	Initial rise %	Mean de- crease %	3 min.	6 min.	9 min.	12 min.	15 min.
Controls	15	15	7.8	38.4	7	20	53	13	7
<i>Asthma</i>									
<i>Symptom free interval.</i>									
Degree of severity I ..	7	7	13.7	27.8	14	43	29	14	—
—» II ..	30	33	9.2	34.4	12	46	27	9	6
—» III ..	18	30	3.8	40.8	37	43	17	3	—
<i>During attack</i>									
Degree of severity II ..	10	10	10.0	33.4	—	10	60	30	—
—» III ..	8	10	4.3	39.9	30	30	20	20	—
Asthma + eczema	8	11	7.0	37.0	17	58	25	—	—
Eczema	24	24	6.0	34.5	21	33	33	9	4
Rhinitis allerg.	4	5	8.7	33.3	20	—	40	40	—

RESUMÉ.*Asthma.*

In the symptom-free period the asthmatics had a normal, though a rather high normal, f.b.s.v. and a normal glucose tolerance.

Adrenalin resulted in a subnormal rise in b.s. The severity of the disease had no influence on the reaction in the symptom-free periods.

To insulin the light cases reacted with a weaker b.s. decrease than the control group. With increasing severity of the disease the insulin sensitivity increased, in the most severe cases even to hypernormal values. The initial rise in b.s. was, in the lightest cases about twice that of the control group, in the most severe cases about half of it. The insulin latency time was brief in all groups, shortening with

increasing severity of the disease. The most severe cases especially often had much stronger symptoms of hypoglykaemia than the control group.

Effect of attacks of asthma.

The asthmatic attack caused a rise in b.s., a decrease in glucose tolerance, in the light and medium severe cases an increase in the adrenalin reaction (in the most severe cases no effect), a prolongation of the insulin latency time and perhaps a slight increase in the initial rise of the b.s. after insulin.

Patients suffering both from asthma and eczema reacted much the same as those suffering from asthma of moderate severity.

In the eczema group the particularly low glucose tolerance curves of patients under 8 years of age attracted attention. In the older group the glucose tolerance was normal.

To adrenalin the patients with eczema clearly reacted less than normal, even less than the most severe asthmatics. The reaction to insulin, too, was somewhat weaker than normal and the latency time was markedly short.

In the small group of patients suffering from *allergic rhinitis*, glucose and adrenalin tolerances were normal. The reaction to insulin was a bit weaker than normal.

Discussion.

In trying to interpret his results the author finds the closest similarity between them and the «General Adaptation Syndrome» of Selye. An antigen-antibody reaction, infection, psychical strain or some damage caused by them might act as stress in allergy. On the basis of the results it seems very likely that an attack of asthma summons an increased activity of the adrenal cortex such as Selye assumes to exist during his G.A.S. The attack of asthma reduced the glucose tolerance, increased the reaction to adrenalin, and lengthened the insulin latency time, though it failed to alter much the final reaction to insulin. A relative insufficiency of the suprarenals and a decrease in the glucose stocks of the liver might explain the fact that in the most severe cases, even during an attack period, adrenalin did not cause a normally strong reaction. As the disease becomes more severe and the stress stronger, it might be assumed that even the adrenal cortex would increase its activity. The fact, however, that sensitivity to insulin increases as the severity of the disease increases is, in the author's opinion, due to insufficient ability of the suprarenals to answer the increasing demands. It seems as if a similar relative insufficiency due to increased demands in the tissues is in question as Hench supposes to exist in rheumatoid arthritis.

At what step in the chain adrenalin- ACTH- adrenal cortex the possible insufficiency occurs is, with the methods used, impossible to state.

As regards the patients suffering from eczema, it has been impossible to divide them into severity groups similar to those of the asthmatics. Consequently it has not been possible to observe the variations in the test results as the disease develops. It seems likely that they follow the same course as in asthma.

KIRJALLISUUSLUETTELO:

- 1) RACKEMANN, F. M.: J. A. M. A. 142:534, 1950.
- 2) ERIKSSON-LIHR, Z. FORSELL, P. PETAY, O. RUSK, I.: Acta Allergolog. II: 299, 1949.
- 3) DUKE, W. W.: J. Lab. & Clin. Med. XIII:1010, 1928.
- 4) ARNOLDSSON, H.: Acta Med. Scand. Suppl. 246:17, 1950.
- 5) SOSKIN, S. ESSEX, H. E. HERRICK, J. F. MANN, F. C.: Am J. Physiol. 124:558, 1938.
- 6) BONDY, P. K. JAMES, D. J. FARRAR, B. W.: J. Clin. Investig. 28:238, 1949.
- 7) HECHTER, O. LEVINE, R. SOSKIN, S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 46:390, 1941.
- 8) SOSKIN, S. MIRSKY, J. A. ZIMMERMANN, L. M. CROHN N.: Am. J. Physiol. 114:110, 1935.
- 9) SOSKIN, S. ALLWEISS, M. D.: Am. J. Physiol. 110:4, 1934.
- 10) GRÄFE, E. MEYTHALER, F.: Klin. Wchnschr. 7:358, 1928.
- 11) LA BARRE, J.: Am J. Physiol. 131:281, 1940?
- 12) FELDMANN, J. CORTELL, R. GELLHORN, E.: Am J. Physiol. 131:281, 1940.
- 13) SOCKIN, S. LEVINE, R.: Am. J. Physiol. 129:782, 1940.
- 14) CRUICKSHANK, E. W. H., STARTUP, C. W.: J. Physiol. 77:365, 1933.
- 15) v. ISSEKUZ, B., S ENDE, J.: Biochem. Ztschr. 272:412, 1934.
- 16) BRIDGE, E. M.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 62:408, 1938.
- 17) BÜRGER, M., KRAMER, H.: Ztschr. f. d. ges.exp. Med.: 61:449, 1928.
- 18) BACH, S. J., HOLMES, E. C.: Bioschem. J. 31:89, 1937.
- 19) SELYE, H.: Textbook of Endocrinology. Acta Endocrin. Inc. Montreal. 1949.
- 20) CARLISLE, J. M., GIPSON, A., SCHMATOLLA, E.: Postgraduate Med. 8 II, 1950.
- 21) ENGEL, F. L. : Endocrinology 45:171, 1949.
- 22) CORDON, M. L.: Endocrinology 47:13, 1950.
- 23) VERZAR, F.: Lehrbuch der Inneren Sekretion. Ars Medici. Lüdin. A. G. Liestal., 1948.
- 24) FENN, W. O.: Physiolog. Rev. 20:377, 1940.
- 25) BOZOVIC, L. LEUPIN, E. VERZAR, F.: Helv. Physiol. & Pharmakol. Acta 7:328, 1949.
- 26) LONG, C. N. H., KATZIN, B., FRY, E. S.: Endocrinology 20:309, 1940.
- 27) LEVINE, R., SIMKIN, B., CUNNINGHAM, W.: Am. J. Physiol. 159:115, 1949.
- 28) BROUHA, C. W., CANNON, W. B., DILL, D. B.: J. Physiol. 95:431, 1939.

- 29) CANNON, W. B., McIVER, M. A., BLISS, S. W.: *Am. J. Physiol.* 69:46, 1924.
- 30) DE TAKATS, G., CUTHBERTH, F. P.: *Arch. Surgery* 30:151, 1935.
- 32) YOUNG, F. C.: *Lancet* 2:237, 1936.
- 33) DE BARBIERI, Boll. Soc. Ital. biol. sper. 10:152, 1935.
- 34) SOSKIN, S., LEVINE, R.: *Carbohydrate Metabolism*. The University of Chicago Press., 1947.
- 35) ALTHAUSEN, T. L., STOCKHOLM, M.: *Am. J. Physiol.* 123:577, 1938.
- 36) ABBOT, A. J., VAN BUSKIRK, F. W.: *Sitaatti Soskinin ja Levinin kirjasta* (34) s. 213.
- 37) STERNHEIMER, R.: *Endocrinology* 25:899, 1939.
- 38) MIRSKY, J. A., BROH-KAHN, R. H.: *Am J. Physiol.* 117:6, 1936.
- 39) JENSEN, H., GRATTAN, J. F.: *Am. J. Physiol.* 128:270, 1940.
- 40) YOUNG, F. C.: *Biochem. J.* 32:1521, 1938.
- 41) HOUSSAY, B. A.: *New England J. Med.* 214:971, 1936.
- 42) NEUFELDT, A. H., SCOGGAN, S. M., STEWART, G. S.: *Endocrinology* 27:132, 1940.
- 43) SOSKIN, S., LEVINE, R., HELLER, R. E.: *Am, J. Physiol.* 125:220, 1939.
- 44) DE BODO, R. C., BLOCH, H. J., GROSS, I. H.: *Am. J. Physiol.* 137:124, 1942.
- 45) LEHMANN, H., SCHLOSSMANN, H.: *J. Physiol.* 94:15, 1938.
- 46) LEVINE, R., HECHTER, O., GROSSMAN, A., SOSKIN, S.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 40:525, 1939.
- 47) CONN, J. W.: *Proceedings of the first Clin. ACTH-Conference.* s. 86 The Blakiston Co. Philadelphia, 1950.
- 48) TALBOT, N. B., ZYGMUNTOVICZ, A. S., WOOD, M., CHRISTO, E.: *Ibid.* s. 32.
- 49) HAGEDORN, H. S., JENSEN, B. N.: *Biochem. Ztschr.* 135:46, 1923.
- 50) SOISALO, P.: *Acta Soc. Medic. Fenn. Duodecim Tom. XIII B*, 1930.
- 51) GOLDBERG, L., LUFT, R.: *Acta Med. Scand.* 132, III:201, 1948.
- 52) SVENSGAARD, E.: *Acta Ped. Suppl.* 4, 1931.
- 53) RÄIHÄ, C. E.: *Duodecim* 2:123, 1933.
- 54) DÖRLE: *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.* 69—30.
- 55) WALDBOTT, G. L., ASCHER, M. S., ROSENZWEIG, S.: *J. Allergy* 10:220, 1939.
- 56) ABRAHAMSSON, E. M.: *J. Clin. Endocrin.* 1:402, 1941.
- 57) SCHREUS, H. T.: *Münch. Med. Wchnschr.* 86:1024, 1939.
- 58) HÜLLSTRUNG, H.: *Mschr. f. Kinderheilk.* 80:1, 1939.
- 59) ROST: *Sitaatti Urbachin ja Gottliebkin kirjasta* (N:o 81) s. 56.
- 60) LA BARRE: *Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.* 113:368, 1926.
- 61) CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.* 66:691, 1925.
- 62) HIMSWORTH, H. P.: *Clin. Sc.* 11:67, 1935—1936.
- 63) BANG, J.: *Der Blutzucker*. Wiesbaden 1913.
- 64) STAUB, H.: *Biochem. Ztschr.* 118:93, 1921.
- 65) TRAUGOTT, K.: *Klin. Wchnschr.* 1:892, 1922.
- 66) SOMERSALO, O.: *Staub.-Effect in Children*. Diss. Helsinki, 1950.
- 67) BOTT, H. P.: *Ztschr. f. Kinderheilk.* 57:160, 1936.
- 68) SOSKIN, S., ALLWEISS, M. D., COHN, D. J. *Am. J. Physiol.* 109:155:1934.
- 69) SOSKIN, S., MIRSKY, J. A., ZIMMERMAN, L. M., HELLER, R. C.: *Am. J. Physiol.* 116:48, 1936.

- 70) KAPPERT, A.: Die Diagnostik und Therapie des Nebennierenausfalls und das Krankheitsbild der relativen Nebennierenrindeninsuffizienz B. Schwabe & Co. Basel. 1947.
 - 71) HIMSWORTH, H. P.: J. Physiol. 81:29, 1934.
 - 72) HIRSCH: Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiatrie. —40:140.
 - 73) SCHMIDT, V., CHRISTENSEN, A. J.: Ugeskrift for Laeger. 108:315, 1946.
 - 74) MORGAN, M. V., MORGAN, Th. B., BERKSON, J.: J.A.M.A. 113:1531, 1939.
 - 75) HERLITZ, C. W.: Acta Ped. Suppl. III, 1928.
 - 76) LIVINGSTONE, S., BRIDGE, E. M.: J.A.M.A. 119:117, 1942.
 - 77) INGLE, D. J., NEZAMIN, J. E., RICE, K. L.: Endocrinology 46:124, 1950.
 - 78) BRYAN, A. H., RICKETTS, H. T.: J. Clin. Endocrin. 4:450, 1944.
 - 79) MCQUARRIE, I., ZIEGLER, M. R., WANGENSTEEN, O. H., DENNIS, C.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42:513, 1939.
 - 80) KEYES, G. H., KELLEY, V. C.: Am. J. Physiol. 158:358, 1949.
 - 81) URBACH, E., GOTTLIEB, Ph. M.: Allergy, W. Heinemann, London 1946.
 - 82) MANN, F., MAGATH, T.: Arch. Int. Med. 30:73, 1922.
 - 83) SUCKSDORFF, V.: Finska Läkaresällskapets förhandlingar. 99:303.
 - 84) LÖVEGREN, C. O.: Nord. Med. 14:1032, 1942.
 - 85) GEILL, T.: Nord. Med. 19:1599, 1943.
 - 86) BÜRGER, M., KRAMER, H.: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 65:487, 1929.
 - 87) —» —» Ibid. 67:441, 1929.
 - 88) —» —» Ibid. 69:57, 1929.
 - 89) HIMSWORTH, H. P.: Clin. Sc. I:1, 1933—1934.
 - 90) HIMSWORTH, H. P., McNAIR SCOTT, D. B.: J. Physiol. 91:447, 1938.
 - 91) HIMSWORTH, H. P.: Brit. Med. J. II:57, 1934.
 - 92) HILLER, E.: Klin. Wchnschr. —48:428.
 - 93) KRAMER, H.: Med. Wchnschr. —44:195.
 - 94) LUFT, R.: Acta Med. Scand. 135:1, 1949.
 - 95) OLSEN, N. S., HUETZEL, J. A.: J. Clin. Invest. 29:862, 1950.
 - 96) MEYER, F. A., MELZL, E.: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 110:28, 1942.
 - 97) ARNOLDSSON, H., PIPKORN, U.: Acta Med Scand. 138:437, 1930.
 - 98) WINKLER: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 140, 1940.
 - 99) SIMON, K.: Klin. Wchnschr. 28:152, 1950.
 - 100) LIEFMANN, R.: Acta Med. Scand. 136:226, 1950.
 - 101) CORI, C. F.: Report of the first Internat. Congr. of Biochem. University Press Cambridge 1950.
 - 102) FOURMAN, P., BARTLER, F. C., ALBRIGHT, F., DEMPSEY, E., CARROLL, E., ALEXANDER, J.: J. Clin. Investig. 29:1462, 1950.
 - 103) STADIE, W. C., HAUGAARD, N., MARSH, J. B.: J. Biol. Chem. 188:167, 1951.
 - 104) —» —» —» Ibid. 188:173, 1951.
 - 105) HOAGLAND, H.: Scientific American. July —49:44.
-

